

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2003 年 2 月 27 日 (27.02.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/016291 A1

(51) 国際特許分類: C07D 263/32, 277/24, 277/26, 233/54, A61K 31/421, 31/426, A61P 3/04, 3/06, 3/10, 5/14, 9/00, 9/10, 19/10, 21/04, 25/28, 31/00, 35/00, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/07897

(22) 国際出願日: 2002 年 8 月 2 日 (02.08.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2001-243734 2001 年 8 月 10 日 (10.08.2001) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 日本ケミファ株式会社 (NIPPON CHEMIPHAR CO., LTD.) [JP/JP]; 〒101-8678 東京都千代田区岩本町2丁目2番3号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 佐久間 詔悟 (SAKUMA, Shogo) [JP/JP]; 〒342-0055 埼玉県吉川市吉川1-28-1-205 Saitama (JP). 山川 富雄 (YAMAKAWA, Tomio) [JP/JP]; 〒277-0884 千葉県柏市みどり台2-23-2 Chiba (JP). 神田 貴史 (KANDA, Takashi) [JP/JP]; 〒272-0823 千葉県市川市東菅野3-18-6-3302 Chiba (JP). 増井 誠一郎 (MASUI, Seiichiro) [JP/JP]; 〒362-0072 埼玉県上尾市中妻4-6-21 Saitama (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,

ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

規則4.17に規定する申立て:

— AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG) の指定のための出願し及び特許を与えられる出願人の資格に関する申立て (規則4.17(ii))

— US のみ のための発明者である旨の申立て (規則4.17(iv))

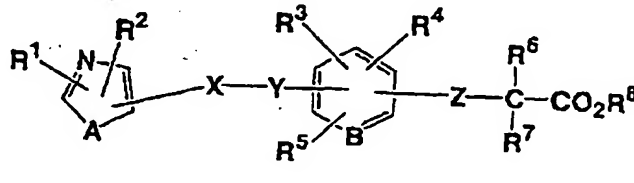
添付公開書類:

— 国際調査報告書

[続葉有]

(54) Title: ACTIVATOR FOR PEROXISOME PROLIFERATOR-RESPONSIVE RECEPTOR δ

(54) 発明の名称: ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体 δ の活性化剤



(57) Abstract: A compound represented by the following general formula (I): (I) (wherein R¹ represents optionally substituted phenyl, etc.; R² represents C₁₋₃ alkyl, etc.; A represents oxygen, etc.; X represents a C₁₋₃ alkylene chain, etc.; Y represents C(=O), etc.; R³, R⁴, and R⁵ each represents hydrogen, C₁₋₃ alkyl, etc.; B represents Cl, etc.; Z represents oxygen or sulfur; R⁶ and R⁷ each represents hydrogen, etc.; and R⁸ represents hydrogen, etc.; provided that at least one of R³, R⁴, and R⁵ is not hydrogen) or a salt of the compound; and a PPAR- δ activator which contains the compound or salt as the active ingredient.

[続葉有]

WO 03/016291 A1

१

)

•



明 細 書

ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体 δ の活性化剤

技術分野

本発明はペルオキシソーム増殖剤応答性受容体 δ の活性化剤に関する。

背景技術

ペルオキシソーム (peroxisome) は動植物の細胞中に見られる小器官で、そのマトリックスにはカタラーゼをはじめとした種々の酵素が含まれている。ペルオキシソーム増殖剤 (peroxisome proliferator) は、このペルオキシソームの増殖を誘発する物質で抗脂血薬 (フィブラート類)、除草剤、フタル酸塩可塑剤等の多様な化合物群が知られている。

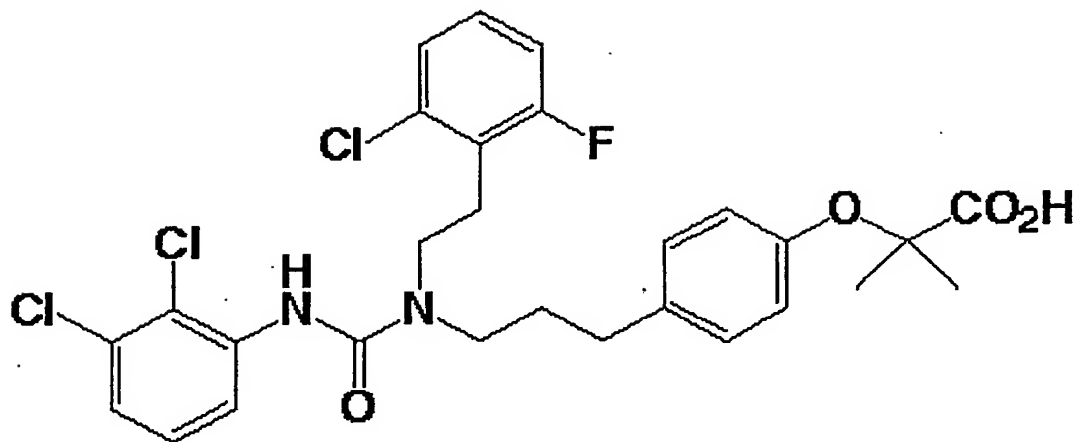
イッセマン (Isseman) らによりこのペルオキシソーム増殖剤によって活性化される核内受容体が同定され、ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体 (peroxisome proliferator activated receptor: PPAR) と命名された。 (Nature, 347, p645-650, 1990)

PPARはこれまでPPAR α 、PPAR γ 及びPPAR δ の3種のサブ・タイプの存在が確認されている。 (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91, p7335-7359, 1994)

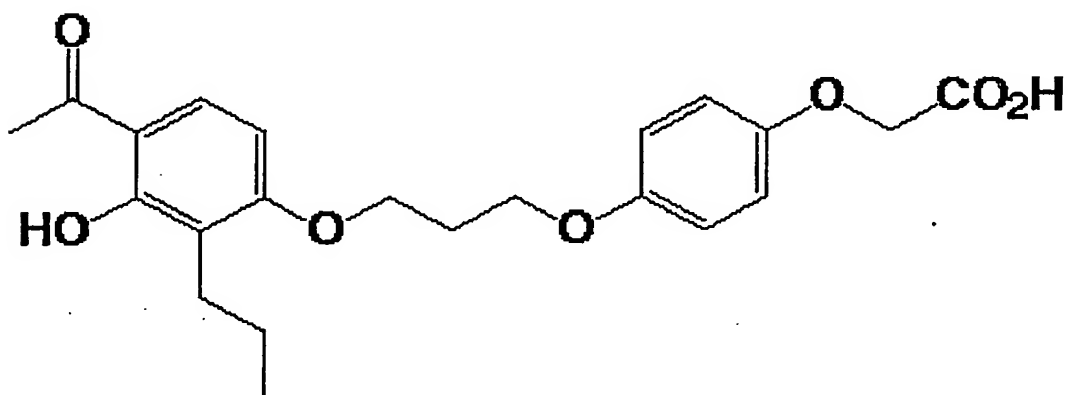
上述したフィブラート系薬剤はこのうちPPAR α に対しリガンド効果を有し、臨床では強い血清TG (トリグリセリド) の低下作用が認められている。

また糖尿病治療薬であるチアゾリジンジオン系化合物 (Troglitazone, Rosiglitazone, Pioglitazone) は、PPAR γ のリガンドとして知られている。

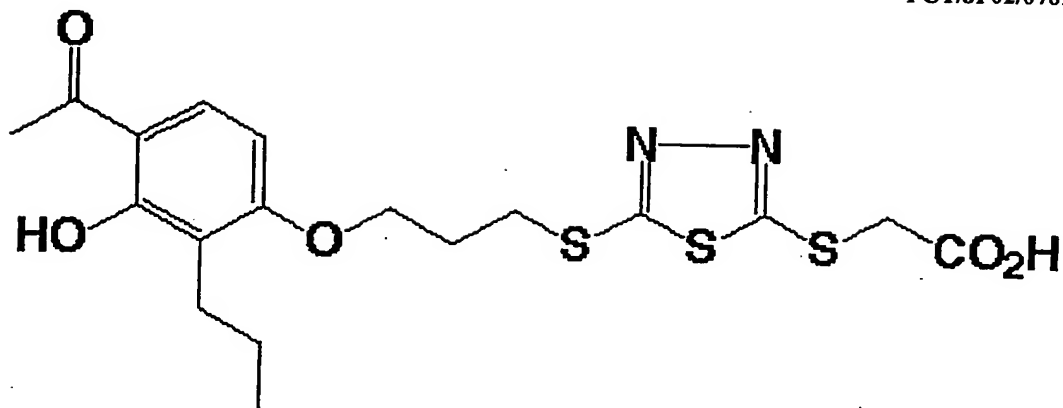
PPAR δ 活性化能 (活性化作用) を有する薬物としては、例えば次式、



で表されるGW-2433 (Glaxo Wellcome)、次式、



で表されるL-165041 (Merck) 或いは次式、

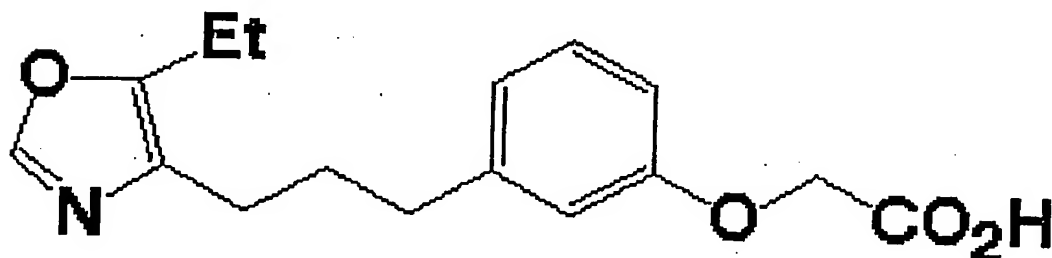


で表されるYM-16638（山之内製薬）等が知られている。

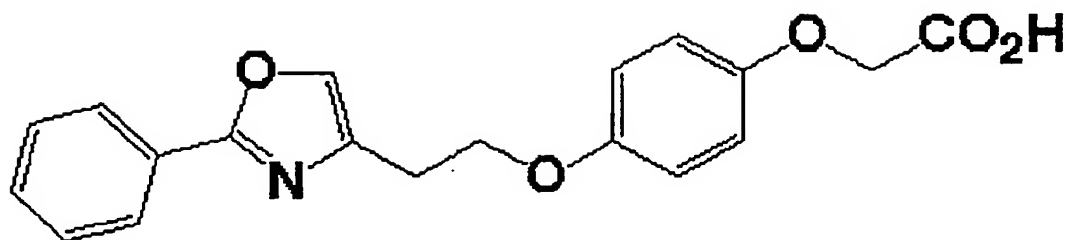
GW-2433はアテローム硬化症の予防及び治療薬としての使用がWO92/10468に記載され、L-165041は糖尿病治療剤や抗肥満薬としての使用がWO97/28115に記載され、そしてYM-16638についてはWO99/04815に血清コレステロール低下作用、LDL-コレステロール低下作用を有する旨の記載がなされている。

更に最近、PPAR δ のリガンドは抗ガン剤や抗炎症剤としての応用を促す報告（JBC, 272（6）、p3406-3410, 1997; Cell, 99, p335-345, 1999）がなされている。

一方、本発明化合物である後記一般式（I）で表される化合物と類似した構造を有する化合物として次式で表される化合物A、



が欧州特許558062号公報に記載されており、又文献I（J. Immunol. Methods, 207（1）、23-31, 1997）には次式で表される化合物B、



が記載されている。

上記化合物A及びB、並びに本発明化合物の後記一般式（I）で表される化合物は共にフェノキシ酢酸タイプの化合物であるが、このフェノキシ基が化合物A及びBにおいてはオキサゾリル基置換プロピル基やオキサゾリル置換エトキシ基で置換されており、一方、本発明化合物は、オキサゾリル基置換プロピオニル基等で置換されており、又オキサゾール環の置換基が化合物A及びBにおいてはエチル基又はフェニル基の何れか一つしかなく、両方の置換基を有する本発明化合物とは、明確な構造上の相違を有する。

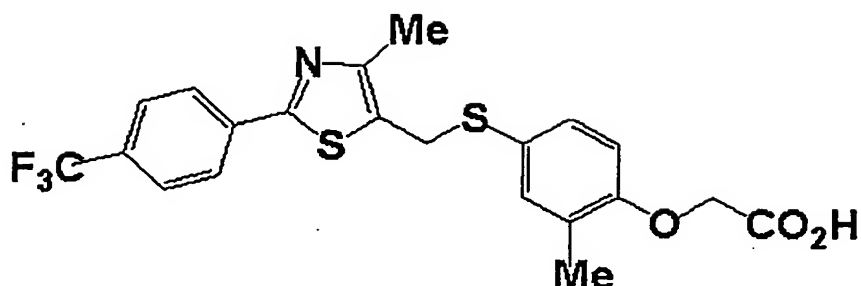
尚、上記欧州特許558062号公報には化合物Aが抗トロンビン剤、血圧降下剤等として有用である旨の記載があるが、この化合物がPPAR δ のリガンドとして有用である旨の具体的な記載はない。

さらに、上記文献Iは上記化合物Bの血糖降下作用に係わるものであるが、この化合物がPPAR δ のリガンドとして有用である旨の具体的な記載はない。

また、最近PPAR α 活性化能を有する置換オキサ（チア）ゾール誘導体に関するWO01/40207が国際公開され、またPPAR調節剤として使用可能なピアリール基で置換されたオキサ（チア）ゾール誘導体に関するWO01/16120が国際公開されている。

このうち、WO01/40207は本願化合物におけるXがC(=O)NHで、Yがアルキレン鎖に相当し、WO01/16120は本発明化合物におけるXがアルキレン鎖で、YがO、S等に相当することから何れも本発明化合物とは構造上、明確に相違する。

また下記一般式



で表されるGW-501516が選択性の高いPPAR δ 活性化能を有する旨の報告がなされている。

(Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 2001, Apr. 24; 98 (9) : 5306-11、及びWO01/00603)

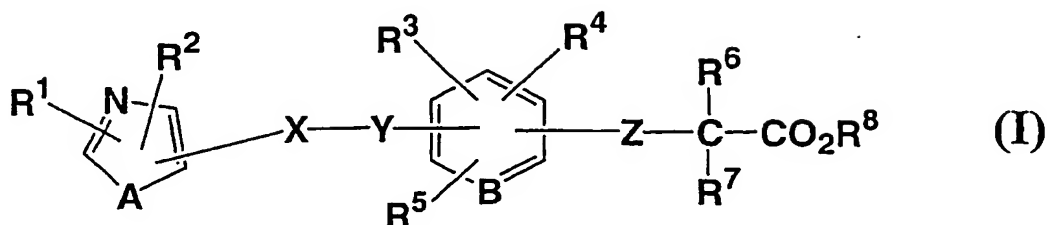
GW-501516は本願化合物におけるXがメチル基で、YがSに相当することから本願化合物とは構造上、明確に相違する。

更に最近、ベルオキシソーム増殖剤応答性受容体の活性化能を有する化合物がWO02/14291 (日本ケミファ) 及びWO02/50048 (GLAXO) として国際公開されている。尚、WO02/50048には合成中間体として、エチル [2-メチル-4-(3-(4-メチル-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3-チアゾール-5-イル)プロパノイル)フェノキシ]酢酸、エチル [2-メチル-4-(4-メチル-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3-チアゾール-5-イル)アセチル)フェノキシ]酢酸、エチル [4-(1-ヒドロキシ-3-(4-メチル-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3-チアゾール-5-イル)プロピル)-2-メチルフェノキシ]酢酸、エチル [4-(1-ヒドロキシ-2-(4-メチル-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3-チアゾール-5-イル)エチル)-2-メチルフェノキシ]酢酸が記載されている。

本発明の目的はベルオキシソーム増殖剤応答性受容体 δ の活性化能(活性化作用)を有する下記一般式(I)で表される化合物又はその塩を提供することにある。

発明の開示

即ち、本発明は、次の一般式 (I)、



(式中、 R^1 は置換基として炭素数1～8のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、炭素数1～8のアルコキシ基、ハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルコキシ基、炭素数2～8のアルケニル基、炭素数2～8のアルキニル基、ハロゲン原子、炭素数2～7のアシル基、ベンゾイル基、水酸基、ニトロ基、アミノ基、フェニル基若しくはビリジル基から選ばれる基又は原子を有していても良いフェニル基、ナフチル基、ビリジル基、チエニル基、フリル基、キノリル基若しくはベンゾチエニル基を表し、 R^2 は炭素数1～8のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、炭素数2～8のアルケニル基、炭素数2～8のアルキニル基、3～7員環のシクロアルキル基若しくは3～7員環のシクロアルキル基で置換された炭素数1～8のアルキル基、又は置換基として炭素数1～8のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、炭素数1～8のアルコキシ基、ハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルコキシ基、炭素数2～8のアルケニル基、炭素数2～8のアルキニル基、ハロゲン原子、炭素数2～7のアシル基、ベンゾイル基、水酸基、ニトロ基、アミノ基、フェニル基若しくはビリジル基から選ばれる基又は原子を有していても良いフェニル基、ナフチル基若しくはビリジル基で置換された炭素数1～6個のアルキル基を表し、Aは酸素原子、硫黄原子、又は NR^9 を表し、ここで R^9 は水素原子又は炭素数1～8のアルキル基を表し、Xは置換基として炭素数1～8のアルキル基、炭素数1～8のアルコキシ基又は水酸基から選ばれる基を有していても良く、そして2重結合を含んでいても良い炭素数1～8のアルキレン鎖を表し、Yは $C(=O)$ 、 $C(=N-OR^{10})$ 、 $CH(OR^{11})$ 、 $CH=CH$ 、 $C\equiv C$ 、又は $C(=CH_2)$ を表し、ここで R^{10} 、 R^{11} は水素原子又は炭素数1～8のアルキル基を表し、 R^3

、 R^4 及び R^5 は水素原子、炭素数 1～8 のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルキル基、炭素数 1～8 のアルコキシ基、ハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルコキシ基、炭素数 2～8 のアルケニル基、炭素数 2～8 のアルキニル基、ハロゲン原子、炭素数 2～7 のアシル基、ベンゾイル基、水酸基、ニトロ基、アミノ基、フェニル基又はピリジル基を表し、B は CH 又は窒素原子を表し、Z は酸素原子又は硫黄原子を表し、 R^6 及び R^7 は水素原子、炭素数 1～8 のアルキル基又はハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルキル基を表し、そして R^8 は水素原子又は炭素数 1～8 のアルキル基を表す。但し、 R^3 、 R^4 及び R^5 の少なくとも一つは水素原子ではない。)

で表される化合物又はその塩に関する。

また、本発明は上記一般式 (I) で表される化合物又はこれらの塩を有効成分として含有するベルオキシソーム増殖剤応答性受容体 δ の活性化剤に関する。

次に本発明を詳細に説明する。

上記一般式 (I) で、炭素数 1～8 のアルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、i-ブチル基、t-ブチル基、又はベンチル基が挙げられる。

ハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルキル基としては 1～3 個のフッ素原子、塩素原子若しくは臭素原子等のハロゲン原子により置換されたメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、または t-ブチル基が挙げられ、好ましくはトリフルオロメチル基、クロロメチル基、2-クロロエチル基、2-ブロモエチル基、2-フルオロエチル基等が挙げられる。

炭素数 1～8 のアルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、i-ブトキシ基、t-ブトキシ基、又はベンチルオキシ基が挙げられる。

ハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルコキシ基としては 1～3 個のフッ素原子、塩素原子若しくは臭素原子等のハロゲン原子により置換されたメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、または t-ブトキシ基が挙げら

れ、好ましくはトリフルオロメトキシ基、クロロメトキシ基、2-クロロエトキシ基、2-ブロモエトキシ基、2-フルオロエトキシ基等が挙げられる。

炭素数2～8のアルケニル基としては、ビニル基、アリル基が挙げられる。

炭素数2～8のアルキニル基としては、プロパルギル基が挙げられる。

3～7員環のシクロアルキル基としては、シクロヘキシル基、シクロペンチル基等が挙げられる。

ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子又は臭素原子等が挙げられる。

炭素数2～7のアシル基としては、アセチル基、プロピオニル基等が挙げられる。

3～7員環のシクロアルキル基で置換された炭素数1～8のアルキル基としては、シクロヘキシルメチル基、シクロペンチルメチル基等が挙げられる。

(1) 本発明化合物としては、 R^1 が置換基として炭素数1～8のアルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、炭素数1～8のアルコキシ基、1～3個のハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルコキシ基、炭素数2～8のアルケニル基、炭素数2～8のアルキニル基、ハロゲン原子、炭素数2～7のアシル基、ベンゾイル基、水酸基、ニトロ基、アミノ基、フェニル基若しくはピリジル基から選ばれる基又は原子を有していても良いフェニル基である上記一般式(I)の化合物又はその塩が好ましい。

(2) 本発明化合物としては、 R^2 が炭素数2～8のアルキル基である上記一般式(I)、若しくは上記(1)記載の化合物又はその塩が好ましい。

(3) 本発明化合物としては、 R^1 の置換位置が2位である上記一般式(I)、若しくは上記(1)又は(2)記載の化合物、又はその塩が好ましい。

(R^1 の置換位置が2位の場合は、 R^2 の置換位置が4位で、そして-X-Y-の置換位置が5位の場合と R^2 の置換位置が5位で、-X-Y-の置換位置が4位の場合がある。)

(4) 本発明化合物としては、Aが酸素原子若しくは硫黄原子である上記一般式(I)、若しくは上記(1)～(3)記載の化合物又はその塩が好ましい。

(5) 本発明化合物としては、Xが炭素数1～8のアルキレン鎖である上記一般式(I)、若しくは上記(1)～(4)記載の化合物又はその塩が好ましい。

(6) 本発明化合物としては、YがC(=O)である上記一般式(I)、若しくは上記(1)～(5)記載の化合物又はその塩が好ましい。

(7) 本発明化合物としては、 R^3 、 R^4 及び R^5 が水素原子、炭素数1～8のアルキル基若しくはハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基である上記一般式(I)、若しくは上記(1)～(6)記載の化合物又はその塩が好ましい。

(8) 本発明化合物としては、BがCHである上記一般式(I)、若しくは上記(1)～(7)記載の化合物又はその塩が好ましい。

(9) 本発明化合物としては、Zが酸素原子である上記一般式(I)、若しくは上記(1)～(8)記載の化合物又はその塩が好ましい。

(10) 本発明化合物としては、 R^6 及び R^7 が水素原子又は炭素数1～4のアルキル基である上記一般式(I)、若しくは上記(1)～(9)記載の化合物又はその塩が好ましい。

(11) 本発明化合物としては、 R^8 が水素原子である上記一般式(I)、若しくは上記(1)～(10)記載の化合物又はその塩が好ましい。

(12) 本発明化合物としては、 R^1 が置換基として炭素数1～8のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、炭素数1～8のアルコキシ基、ハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルコキシ基、炭素数2～8のアルケニル基、炭素数2～8のアルキニル基、ハロゲン原子、炭素数2～7のアシル基、ベンゾイル基、水酸基、ニトロ基、アミノ基、フェニル基若しくはビリジル基から選ばれる基又は原子を有していても良いフェニル基又はナフチル基で、 R^2 が炭素数2～8のアルキル基で、Aが酸素原子又は硫黄原子で、Xが置換基として炭素数1～8のアルキル基を有していても良く、そして2重結合を含んでいても良い炭素数1～8のアルキレン鎖で、YがC(=O)、CH=CH又はC(=CH₂)で、 R^3 、 R^4 及び R^5 が水素原子、炭素数1～8のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、炭素数1～8のアルコキシ基、ハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルコキシ基、炭素数2～8のアルケニル基、炭素数2～8のアルキニル基、ハロゲン原子、炭素数2～7のアシル基、ベンゾイル基、水酸基、ニトロ基、アミノ基、フェニル基又はビリジル基で、BがCHで、Zが酸素原子又は硫黄原子で、 R^6 及び R^7 が水素原子又は炭素数1～8のアルキル基で、そして R^8 が水素原子又は炭素数1～8のアルキル基である上

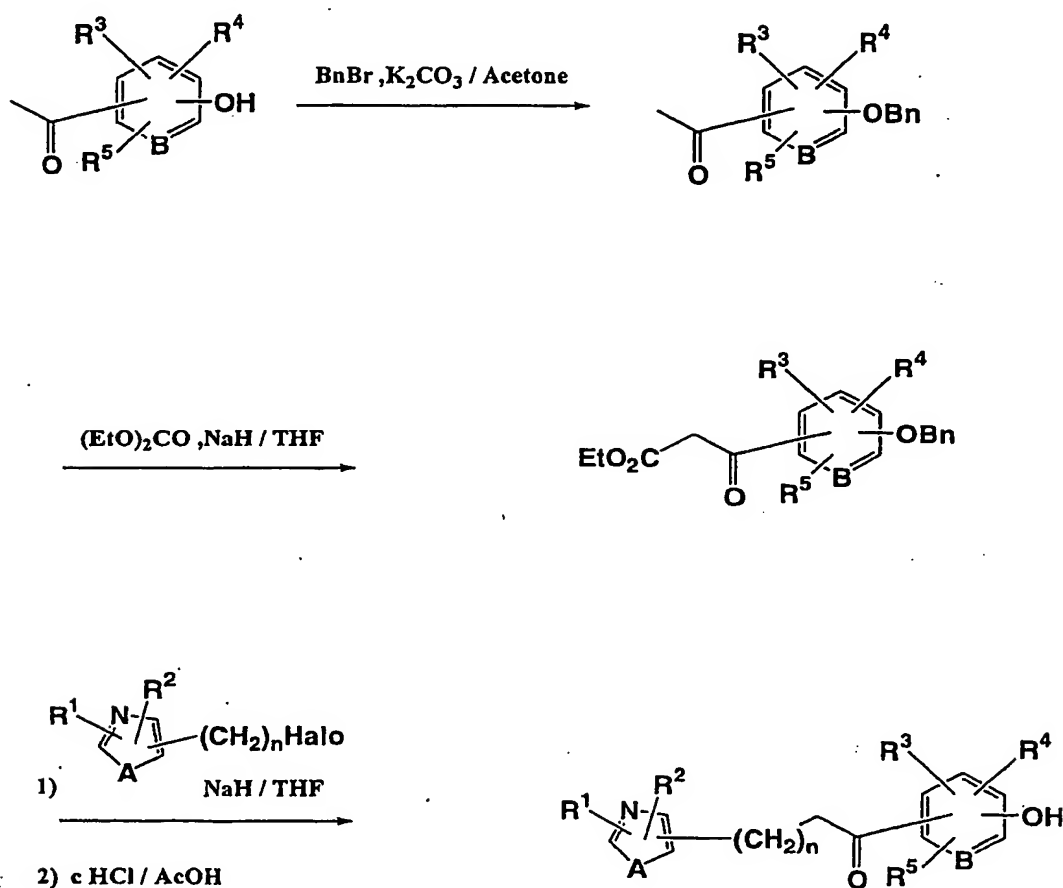
a) で表されるフェノール又はチオフェノール化合物と一般式 (b) で表される酢酸誘導体を反応させることにより得ることができる。

反応は、エチルメチルケトン等の溶媒中、炭酸カリウム等の塩基の存在下行うことができる。

尚、原料である一般式 (a) で表される化合物は、例えば以下で示す合成スキームと同様な方法を用いて製造できる。

<原料合成例 1>

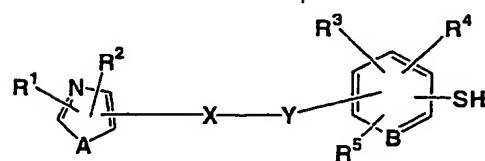
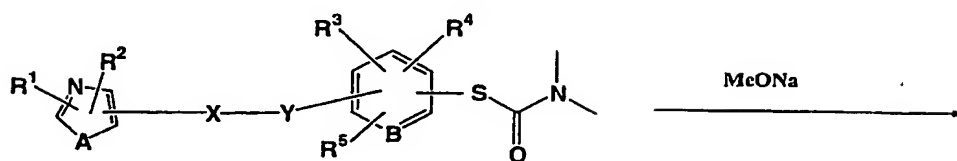
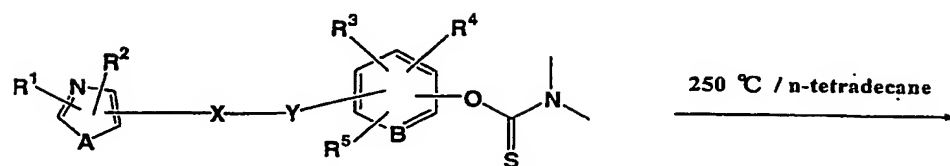
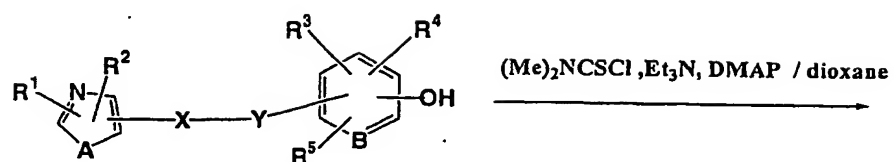
Y = CO、Z = O の場合



(式中、nは1～7の整数を表し、Bnはベンジル基を表し、そして R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、A及びB前記と同じ。)

<原料合成例 2>

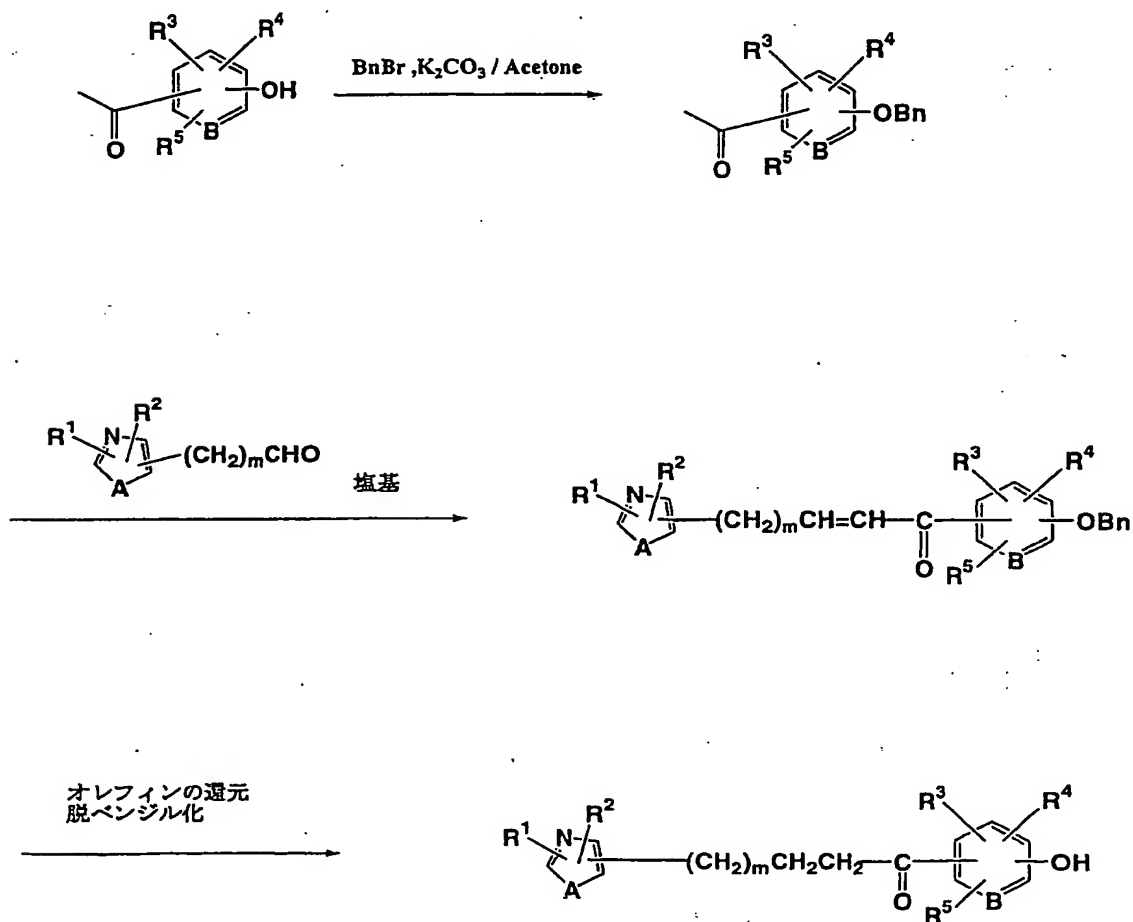
Z = S の場合

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、A、B、X及びYは前記と同じ。)

フェノール体をトリエチルアミン等の塩基存在下、塩化ジメチルチオカルバモイルと処理しジメチルチオカルバモイルオキシ体を得る。このジメチルチオカルバモイルオキシ体をn-テトラデカンあるいは無溶媒中で加熱処理することで転位体であるジメチルカルバモイルスルファニル体を得る。ジメチルカルバモイル基をNaOHあるいはMeONa等で処理することでチオフェノール体に変換出来る。

<原料合成例3>

$Y=CO$ 、 $Z=O$ の場合

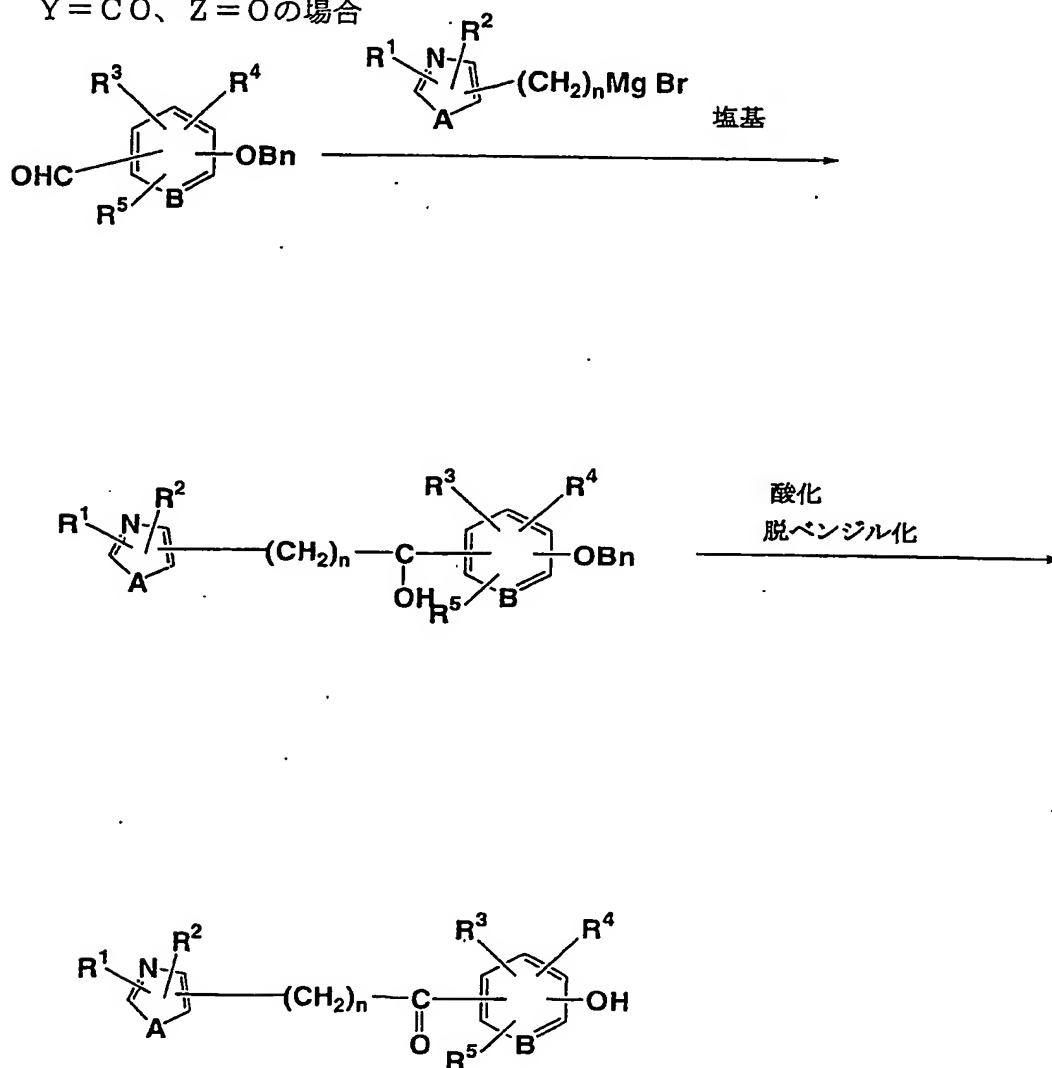


(式中、 m は0～6の整数を表し、そして R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 A 、 B 、及び Bn は前記と同じ。)

アセトフェノン体と定法に従い合成したアルデヒド体をメタノール、エタノールあるいは無水ベンゼン等の溶媒中、塩基にNaOH, KOH, MeONa, EtONa, ピペリジン等を用い脱水縮合させ α 、 β -不飽和ケトン体を得る。この α 、 β -不飽和ケトン体に水素化接触還元等を行うことで、オレフィンの還元と脱ベンジル化が進行し、目的物を得ることが出来る。

<原料合成例4>

$\dot{Y} = CO$ 、 $Z = O$ の場合

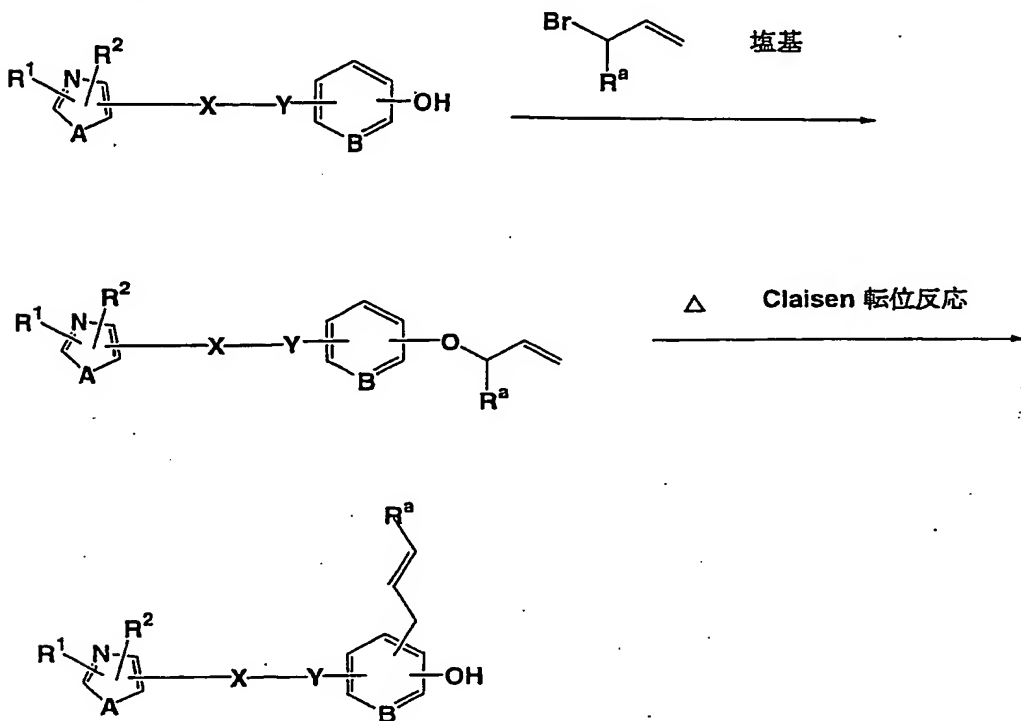


(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、A、B、n及びBnは前記と同じ。)

ベンズアルデヒド体を低温条件下、エーテルあるいはTHF等の溶媒存在下、定法により得たグリニャー試薬と処理することでアルコール体を得た。このアルコール体を Jones 試薬（酸化クロム（VI）-硫酸-アセトン）あるいは酸化クロム（VI）-ピリジン錯体（クロロクロム酸ピリジニウム、ニクロム酸ピリジニウム等）を用いることでケトン体に変換できる。更にDMSO酸化等を用いることでも同様にケトン体に変換できる。最後に脱ベンジル化を行い、目的物のフェノール体に変換出来る。

<原料合成例 5>

Z=Oの場合

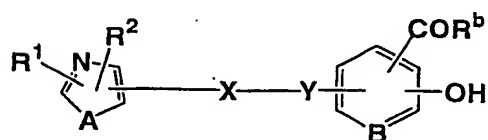
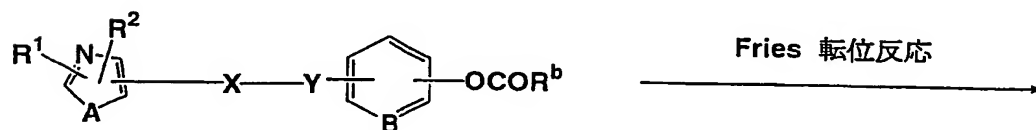
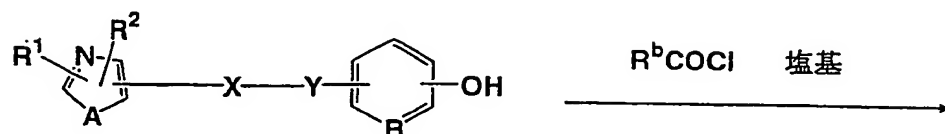


（式中、 R^a は水素原子又は炭素数 1～5 のアルキル基を表し、そして R^1 、 R^2 、 A 、 X 、 Y 及び B は前記と同じ。）

フェノール体を定法によりアリル化した後、無溶媒あるいはキノリン等を溶媒として加熱（150 °C以上）することでオルト位にアリル基が転位した化合物を得る

<原料合成例 6>

Z = Oの場合

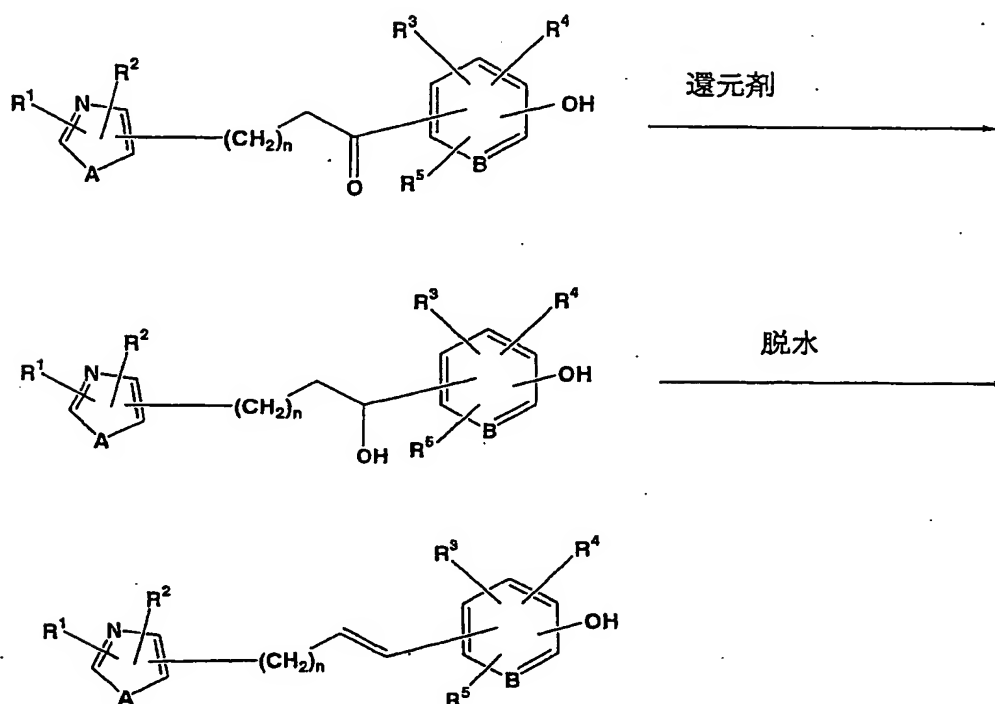


(式中、 R^b は炭素数 1～6 のアルキル基を表し、そして R^1 、 R^2 、 A 、 X 、 Y 及び B は前記と同じ。)

フェノール体を定法によりアシル化した後、 AlCl_3 、 ZnCl_2 等のルイス酸触媒下で加熱処理することでオルト位にアシル基が転位した化合物を得る。

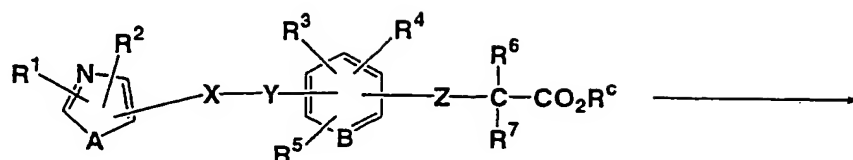
<原料合成例 7>

Yが $\text{CH}=\text{CH}$ の場合

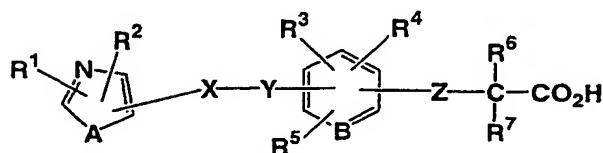


(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、A、B及びnは前記と同じ。)

上記原料合成例 1 で得られたフェノール体を水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤を用いることでアルコール体を得る。次いでこのアルコール体をハロゲン化試剤、スルホン化剤、あるいは脱水剤を用いる脱水反応によりオレフィン体を得ることができる。

合成方法 2 $R^8 = H$ の場合

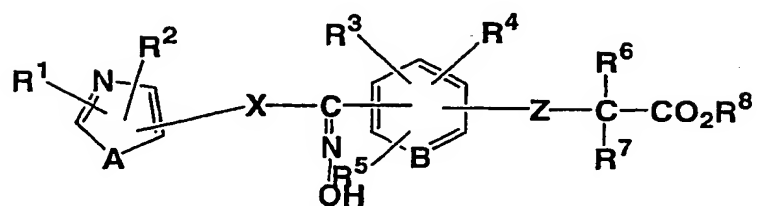
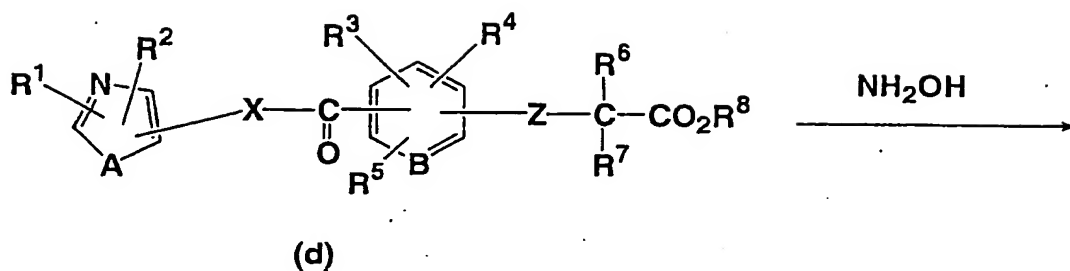
(c)



(式中、 R^c は炭素数 1～8 のアルキル基を表し、そして R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、A、X、Y、B 及び Z は前記と同じ。)

上記製法において、本発明化合物である一般式 (I) で表される化合物 ($R^8 =$ 水素原子) は、一般式 (c) で表されるエステル体をエタノール-水等の溶媒中、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等の塩基の存在下、加水分解反応に付すことで得ることができる。

合成方法 3 $Y = C (=N-OH)$ の場合

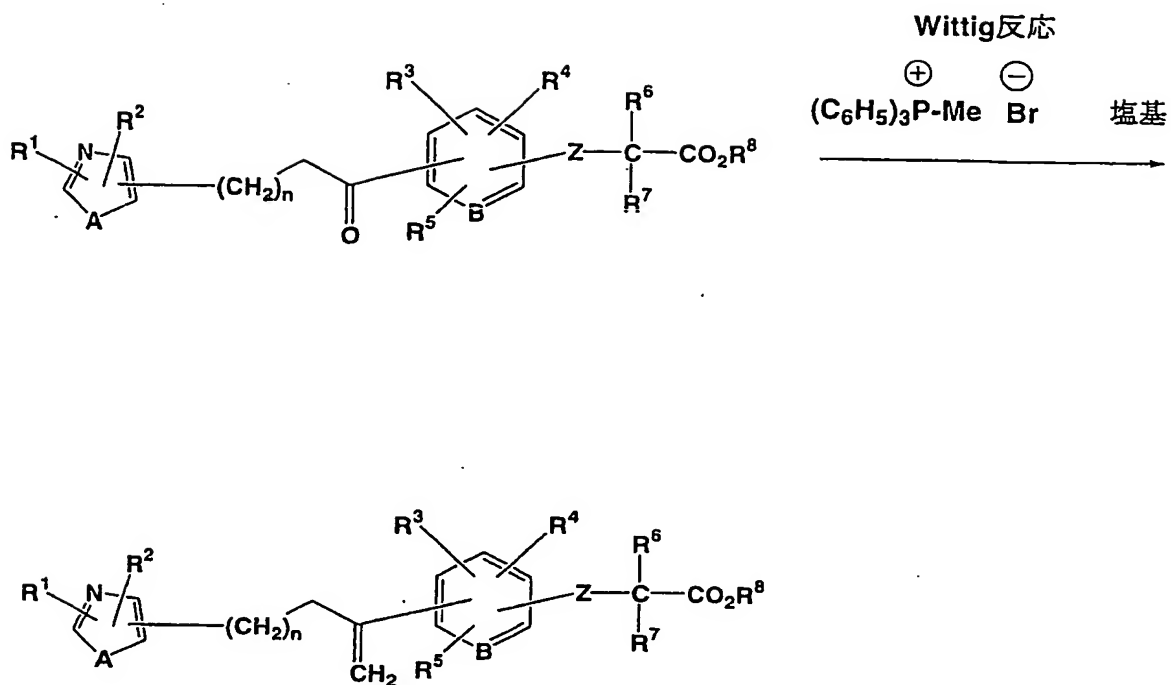


(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 A 、 X 、 B 及び Z は前記と同じ。)

上記製法において、本発明化合物である一般式 (I) で表される化合物 (Y が $\text{C} (= \text{N}-\text{OH})$) は、一般式 (d) で表されるケトン体にヒドロキシルアミンを作用させることで得ることができる。

合成方法 4

Y が $\text{C} (= \text{CH}_2)$ の場合

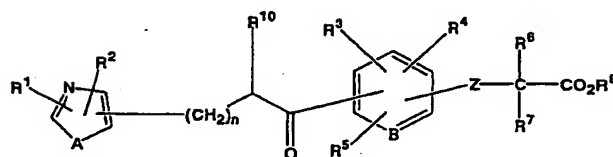
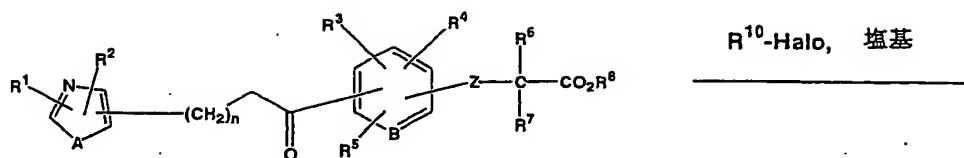


(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、A、B、Z及びnは前記と同じ。)

ケトン化合物 (YがC(=O)) を乾燥エーテルあるいはTHF等の溶媒中、*t*-BuOK、*n*-BuLi、*sec*-BuLi、EtONa等の塩基の存在下、メチルトリフェニルホスホニウムブロミドと処理 (Wittig反応) することで、メチレン鎖を導入できる。

合成方法 5

Xがアルキル基で置換されたアルキレン鎖の場合

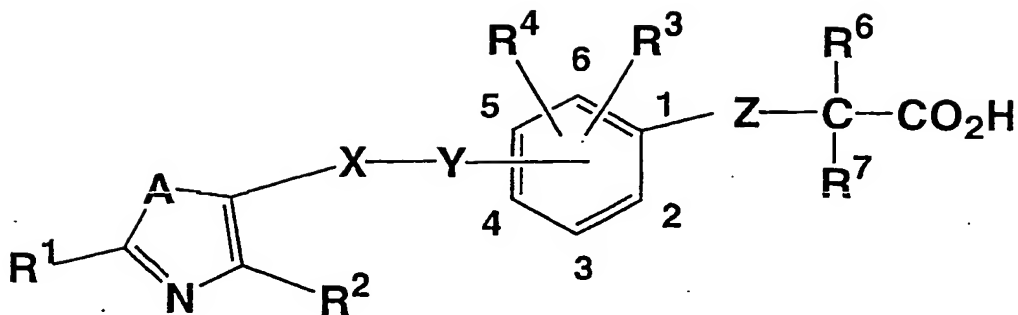


(式中、 R^{10} は炭素数1～8のアルキル基を表し、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、A、B、Z及びnは前記と同じ。)

ケトン化合物(Yが $-\text{C}(=\text{O})$)を乾燥エーテルあるいはTHF等の溶媒中、 $t\text{-BuOK}$ 、 BuLi 、 EtONa 、 NaH 等の塩基の存在下、ヨードメタン等のハロゲン化アルキルと処理することでカルボニル基の α 位へアルキル鎖が導入される。

かくして得られた本発明化合物の代表化合物例を次に示す。

(1) 次の一般式で表される化合物：



(上記一般式 (I) で表される化合物で、 $R^5 = H$ 、 $B = CH$ 、 $R^6 = H$ で、そして R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、 A 、 X 、 Y 及び Z が表1～4記載の化合物。)

【表 1】

A	R1	R2	R3(置換 位置)	R4(置換 位置)	R6	R7	X	Y(置換 位置)	Z
S	(4-CF3)フェニル	イソプロピル	メチル(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	0
S	(4-CF3)フェニル	イソプロピル	メチル(2)	H	Me	Me	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	0
S	(4-CF3)フェニル	イソプロピル	メチル(2)	H	H	H	CH ₂	CH=CH(4)	0
S	(4-CF3)フェニル	ヘキシル	メチル(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	0
S	(4-CF3)フェニル	ヘキシル	メチル(2)	H	Me	Me	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	0
S	(4-CF3)フェニル	イソプロピル	メチル(2)	H	Me	Me	CH ₂	CH=CH(4)	0
S	(4-CF3)フェニル	イソプロピル	メチル(3)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	0
S	(4-CF3)フェニル	イソプロピル	メチル(3)	H	Me	Me	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	0
S	(4-CF3)フェニル	イソプロピル	プロピル(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	0
S	(4-CF3)フェニル	イソプロピル	アリル(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	0
S	(4-CF3)フェニル	イソプロピル	メチル(2)	H	H	H	CH=CH	C=O(4)	0
S	(4-CF3)フェニル	イソプロピル	メチル(2)	H	Me	Me	CH=CH	C=O(4)	0
S	(4-OMe)フェニル	イソプロピル	メチル(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	0
S	(3,5-F)フェニル	イソプロピル	メチル(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	0
S	(3,5-F)フェニル	イソプロピル	メチル(2)	H	Me	Me	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	0
S	2-ナフチル	イソプロピル	メチル(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	0
S	2-ナフチル	イソプロピル	メチル(2)	H	Me	Me	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	0
S	(4-Bu)フェニル	イソプロピル	メチル(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	0
S	(4-Bu)フェニル	イソプロピル	メチル(2)	H	Me	Me	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	0
S	(4-CF3)フェニル	イソプロピル	Cl(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	0
S	(4-CF3)フェニル	イソプロピル	Cl(2)	H	Me	Me	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	0
S	(4-CF3)フェニル	イソプロピル	メチル(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(5)	0
S	(4-CF3)フェニル	イソプロピル	メチル(2)	H	Me	Me	CH ₂ CH ₂	C=O(5)	0
S	(4-CF3)フェニル	イソプロピル	メチル(2)	H	Me	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	0

【表 2】

A	R1	R2	R3(置換位置)	R4(置換位置)	R6	R7	X	Y(置換位置)	Z
S	(4-CF3)フェニル	ヘキシル	メチル(2)	H	Me	Me	CH ₂	CH=CH(4)	0
S	(4-CF3)フェニル	ヘキシル	メチル(2)	H	Me	Me	CH ₂	CH ₂ CH ₂	0
S	(4-CF3)フェニル	ヘキシル	メチル(2)	H	Me	Me	CH ₂ CH ₂	C=O(5)	0
S	(4-CF3)フェニル	エチル	メチル(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	0
S	(4-CF3)フェニル	エチル	メチル(2)	H	Me	Me	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	0
S	(4-Me)フェニル	イソプロピル	メチル(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	0
S	(4-Me)フェニル	イソプロピル	メチル(2)	H	Me	Me	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	0
S	(4-CF3)フェニル	イソプロピル	メチル(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	S
S	(4-Et)フェニル	イソプロピル	メチル(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	0
S	(4-iPr)フェニル	イソプロピル	メチル(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	0
S	(4-tBu)フェニル	イソプロピル	メチル(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	0
S	(4-Cl)フェニル	イソプロピル	メチル(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	0
S	(4-F)フェニル	イソプロピル	メチル(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	0
S	(4-NO2)フェニル	イソプロピル	メチル(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	0
S	(4-NMe2)フェニル	イソプロピル	メチル(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	0
S	(4-CF3)フェニル	イソプロピル	メチル(2)	H	Me	Me	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	S
S	(4-Et)フェニル	イソプロピル	メチル(2)	H	Me	Me	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	0
S	(4-iPr)フェニル	イソプロピル	メチル(2)	H	Me	Me	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	0
S	(4-tBu)フェニル	イソプロピル	メチル(2)	H	Me	Me	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	0
S	(4-Cl)フェニル	イソプロピル	メチル(2)	H	Me	Me	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	0
S	(4-F)フェニル	イソプロピル	メチル(2)	H	Me	Me	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	0
S	(4-NO2)フェニル	イソプロピル	メチル(2)	H	Me	Me	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	0
S	(4-NMe2)フェニル	イソプロピル	メチル(2)	H	Me	Me	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	0
S	(4-Cl)フェニル	イソプロピル	アリル(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	0

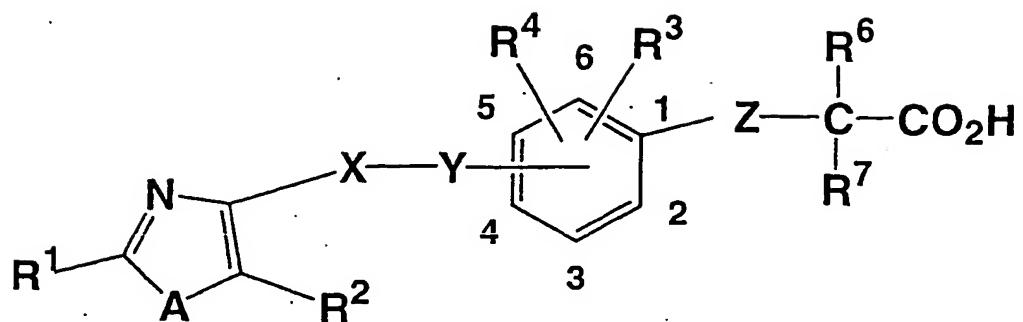
【表 3】

A	R1	R2	R3(置換位置)	R4(置換位置)	R6	R7	X	Y(置換位置)	Z
0	(2-OH, 4-Cl)フェニル	イソプロピル	アリル(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	0
0	(2-OH, 4-Cl)フェニル	イソプロピル	メチル(2)	H	Me	Me	CH ₂ CH ₂	CH=CH(3)	0
0	(4-Me)フェニル	イソプロピル	メチル(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	S
0	(2, 4-Me)フェニル	イソプロピル	プロピル(2)	H	Me	Me	CH(CH ₃)CH ₂	C=O(4)	0
S	(2-OH, 4-Me)フェニル	ブチル	ベンジル(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(3)	0
NH	(2-OH, 4-CF ₃)フェニル	プロピル	アセチル(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	0
N(Me)	(2-OH, 4-Cl)フェニル	ヘキシル	Cl(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	0
S	(2, 4-Me)フェニル	エチル	Br(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	S
S	(3, 4-Cl)フェニル	ブチル	CF ₃ (2)	H	Me	Et	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	0
S	(2, 4-Me)フェニル	ヘキシル	メチル(2)	Me(6)	Me	Me	CH(CH ₃)CH ₂	C=O(4)	0
S	(2, 4-Cl)フェニル	ブチル	メチル(2)	Me(3)	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	0
S	(2-OH, 3, 4-Me)フェニル	プロピル	Cl(2)	Cl(6)	H	H	CH ₂ CH ₂	CH=CH(4)	0
S	(2, 4-F)フェニル	ヘキシル	メチル(2)	H	Me	Me	CH ₂ CH ₂	CH=CH(4)	0
0	(3, 4, 5-Me)フェニル	エチル	メチル(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	S
0	(2-OH, 3, 4-Me)フェニル	ブチル	メチル(3)	H	Me	Me	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	0
0	(2-OH, 4-CF ₃)フェニル	フェニルエチル	メチル(2, 6)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(3)	0
0	(4-OMe)フェニル	イソプロピル	メチル(2)	Me(6)	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	0
S	(2-Cl, 4-OPh)フェニル	イソプロピル	アセチル(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	0
NH	1-ナフチル	イソプロピル	Cl(3)	H	H	H	CH ₂	CH=CH(4)	S
N(Me)	2-ナフチル	イソプロピル	Br(3)	H	Me	Et	CH(CH ₃)CH ₂	C=O(4)	0
S	2-キノリル	イソプロピル	CF ₃ (2)	H	Me	Me	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	0
NH	8-キノリル	イソプロピル	メチル(2)	H	Me	Me	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	0
N(Me)	3-キノリル	イソプロピル	メチル(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	0
S	2-ピリミジル	イソプロピル	アリル(3)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	0

【表4】

A	R1	R2	R3(置換位置)	R4(置換位置)	R6	R7	X	Y(置換位置)	Z
S	2-チエニル	イソプロピル	メチル(2)	H	H	H	CH ₂	CH=CH(4)	S
S	2-ピリジル	イソプロピル	メチル(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	0
S	4-ピリジル	イソプロピル	メチル(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	0
S	5-エチル-2-ピリジル	イソプロピル	メチル(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	0
S	5-メチル-2-ピリジル	イソプロピル	メチル(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	0
S	5-エチル-2-ピリジル	イソプロピル	メチル(2)	H	Me	Me	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	0
S	2-フラニル	イソプロピル	メチル(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	0
S	2-イミダゾリル	イソプロピル	メチル(2)	H	Me	Et	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	0
0	2-インドリル	イソプロピル	プロピル(2)	H	Me	Me	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	0
0	2-ベンゾフラニル	イソプロピル	ベンジル(2)	H	Me	Me	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	0
0	2-ベンゾチエニル	イソプロピル	アセチル(2)	H	Me	Me	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	S
0	2-ベンズイミダゾリル	イソプロピル	Cl(2)	Cl(6)	Me	Me	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	S
S	(4-CF ₃)フェニル	secブチル	メチル(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	0
S	(4-CF ₃)フェニル	secブチル	メチル(2)	H	Me	Me	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	0
S	(4-CF ₃)フェニル	イソブチル	メチル(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	0
S	(4-CF ₃)フェニル	フェニルエチル	メチル(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	0
S	(4-CF ₃)フェニル	イソプロピル	CF ₃ (2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	0
S	(4-CF ₃)フェニル	イソプロピル	CHF ₂ (2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	0
S	(4-CF ₃)フェニル	イソプロピル	メチル(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=CH ₂ (4)	0

(2) 次の一般式で表される化合物：



(上記一般式 (I) で表される化合物で、 $R^4 = H$ 、 $R^5 = H$ 、 $B = CH$ 、 $R^8 = H$ で、そして R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 、 R^7 、 A 、 X 、 Y 及び Z が表5及び6記載の化合物。)

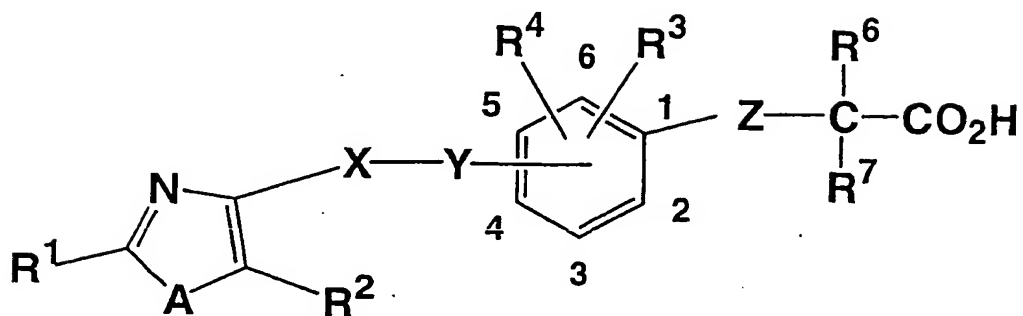
【表5】

A	R1	R2	R3(置換位置)	R4(置換位置)	R6	R7	X	Y(置換位置)	Z
0	(2,4-Cl)フェニル	イソプロピル	メチル(2)	H	Me	Me	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	0
0	(2,4-Cl)フェニル	イソプロピル	メチル(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	0
0	(2,4-Cl)フェニル	イソプロピル	アリル(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	0
0	(2-OH, 4-Cl)フェニル	イソプロピル	メチル(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	0
0	(2-OH, 4-Cl)フェニル	イソプロピル	メチル(2)	H	Me	Me	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	0
0	(2,4-Cl)フェニル	イソプロピル	メチル(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	S
0	(2,4-Cl)フェニル	イソプロピル	メチル(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	CH=CH(4)	0
0	(2,4-Cl)フェニル	イソプロピル	メチル(3)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	0
0	(2,4-Cl)フェニル	イソプロピル	メチル(3)	H	Me	Me	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	0
0	(2,4-Cl)フェニル	イソプロピル	メチル(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=CH ₂ (4)	0
0	(2,4-Cl)フェニル	イソプロピル	メチル(2)	H	Me	Me	CH ₂ CH ₂	C=CH ₂ (4)	0
0	(2,4-Cl)フェニル	イソプロピル	メチル(2)	H	H	H	CH ₂ CH(Me)	C=O(4)	0
0	(2,4-Cl)フェニル	イソプロピル	メチル(2)	H	Me	Me	CH ₂ CH(Me)	C=O(4)	0
0	(2,4-Cl)フェニル	イソプロピル	Cl(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	0
0	(2,4-Cl)フェニル	イソプロピル	Cl(2)	H	Me	Me	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	0
S	(4-CF ₃)フェニル	イソプロピル	メチル(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	0
S	(4-CF ₃)フェニル	イソプロピル	メチル(2)	H	Me	Me	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	0
S	(2,4-Cl)フェニル	イソプロピル	メチル(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	0
S	(2,4-Cl)フェニル	イソプロピル	メチル(2)	H	Me	Me	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	0
0	(2,4-Me)フェニル	イソプロピル	プロピル(3)	H	Me	Me	CH(CH ₃)CH ₂	C=O(4)	0
S	(2-OH, 4-Me)フェニル	ブチル	ベンジル(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(3)	0
NH	(2-OH, 4-CF ₃)フェニル	プロピル	アセチル(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	0
N(Me)	(2-OH, 4-Cl)フェニル	ヘキシル	Cl(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	0
S	(2,4-Me)フェニル	エチル	Br(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	S
0	(3,4-Cl)フェニル	ブチル	CF ₃ (3)	H	Me	Et	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	0

【表 6】

A	R1	R2	R3(置換位置)	R4(置換位置)	R6	R7	X	Y(置換位置)	Z
0	(2,4-Me)フェニル	ヘキシル	メチル(2)	Me(6)	Me	Me	CH(CH ₃)CH ₂	C=O(4)	0
0	(2,4-Cl)フェニル	ブチル	メチル(2)	Me(3)	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	0
0	(2-OH,3,4-Me)フェニル	プロピル	アリル(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	CH=CH(4)	0
S	(2,4-F)フェニル	ヘキシル	フェニル(2)	H	Me	Me	CH ₂ CH ₂	CH=CH(4)	0
NH	(3,4,5-Me)フェニル	エチル	メチル(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	S
N(Me)	(2-OH,3,4-Me)フェニル	ブチル	メチル(3)	H	Me	Me	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	0
S	(2-OH,4-CF ₃)フェニル	イソプロピル	メチル(2)	Me(6)	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(3)	0
0	(2-Cl,4-OMe)フェニル	イソプロピル	メチル(2)	Me(6)	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	0
0	(2-Cl,4-OPh)フェニル	イソプロピル	アセチル(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	0
0	1-ナフチル	イソプロピル	Cl(2)	H	H	H	CH ₂	CH=CH(4)	S
0	2-ナフチル	イソプロピル	Br(2)	H	Me	Et	CH(CH ₃)CH ₂	C=O(4)	0
S	2-キノリル	イソプロピル	CF ₃ (2)	H	Me	Me	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	0
NH	8-キノリル	イソプロピル	メチル(2)	H	Me	Me	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	0
N(Me)	3-キノリル	イソプロピル	メチル(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	0
S	2-ピリミジル	イソプロピル	アリル(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	0
0	2-チエニル	イソプロピル	メチル(2)	H	H	H	CH ₂	CH=CH(4)	S
0	2-フラニル	イソプロピル	メチル(2)	H	H	H	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	0
0	2-イミダゾリル	イソプロピル	メチル(2)	H	Me	Et	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	0
0	2-インドリル	イソプロピル	プロピル(2)	H	Me	Me	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	0
0	2-ベンゾフラニル	イソプロピル	ベンジル(2)	H	Me	Me	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	0
S	2-ベンゾチエニル	イソプロピル	アセチル(2)	H	Me	Me	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	S
S	2-ベンズイミダゾリル	イソプロピル	Cl(2)	Cl(6)	Me	Me	CH ₂ CH ₂	C=O(4)	S

(3) 次の一般式で表される化合物：



(上記一般式 (I) で表される化合物で、 $R^5 = H$ 、 $B = CH$ 、 $R^8 = H$ で、そして R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、 A 、 X 、 Y 及び Z が表7記載の化合物。)

【表 7】

A	R1	R2	R3(置換 位置)	R4(置換 位置)	R6	R7	X	Y(置換 位置)	Z
O	(2,4-Me)フェニル	ヘキシル	Me(2)	Me(6)	Me	Me	C=O(4)	CH(CH ₃)CH ₂	O
O	(2,4-Cl)フェニル	ブチル	Me(2)	Me(3)	H	H	C=O(4)	CH ₂ CH ₂	O
S	(2-OH,4-CF ₃)フェニル	イソプロピル	Me(2)	Me(6)	H	H	C=O(3)	CH ₂ CH ₂	O
O	(2-Cl,4-OMe)フェニル	イソプロピル	Me(2)	Me(6)	H	H	C=O(4)	CH ₂ CH ₂	O
S	2-ベンズイミダゾリル	イソプロピル	Cl(2)	Cl(6)	Me	Me	C=O(4)	CH ₂ CH ₂	S

次に本発明の薬理効果について述べる。

本発明化合物のPPAR δ 活性化能は、CV-1細胞にキメラ受容体発現プラスミド (GAL4-hPPAR δ LBD)、レポータープラスミド (UASx4-TK-LUC) 及び β -ガラクトシダーゼ (β -GAL) 発現プラスミドをリポフェクション試薬DMRIE-C (Life Technologies) によりトランスフェクト後、本発明化合物又は比較化合物であるL-165041の存在下、40時間培養後、可溶化細胞をルシフェラーゼ活性及び β -GAL活性を測定することにより求めた。

尚、ルシフェラーゼ活性は β -GAL活性で補正し、L-165041で処理した細胞のルシフェラーゼ活性を100%として、相対的なPPAR活性化能を算出した。同様な方法によりPPAR α 及び γ について相対的なPPAR活性化能を算出した。(後

記実施例 51, 52)

表 8、9 記載の様に、本発明化合物（実施例 1～50）は優れた PPAR δ 活性化能を有することが判明した。

また、後記実施例 53（表 10）から本発明化合物（実施例 4 及び 10）は優れた HDL コレステロール増加作用を有することも明らかになった。

従って、本発明の一般式 (I) で表される化合物は、優れた PPAR δ 活性化能を有することから、血糖降下剤、脂質低下剤、肥満、シンドローム X、高コレステロール血症、高リポ蛋白血症等の代謝異常疾患、高脂血症、動脈硬化症、循環器系疾患、過食症、虚血性疾患、肺ガン、乳がん、結腸ガン、大腸ガン、卵巣ガン等の悪性腫瘍、アルツハイマー病、炎症性疾患、骨粗鬆症 (Mano H. et. Al., (2000) J. Biol. Chem., 275: 8126-8132)、バセドウ病眼症、副腎白質ジストロフィー等の予防、あるいは治療剤として期待される。

本発明化合物は、ヒトに対して一般的な経口投与又は非経口投与のような適当な投与方法によって投与することができる。

製剤化するためには、製剤の技術分野における通常の方法で錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、懸濁剤、注射剤、坐薬等の剤型に製造することができる。

これらの調製には、通常の賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、色素、希釈剤などが用いられる。ここで、賦形剤としては、乳糖、D-マンニトール、結晶セルロース、ブドウ糖などが、崩壊剤としては、デンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウム (CMC-Ca) などが、滑沢剤としては、ステアリン酸マグネシウム、タルクなどが、結合剤としては、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC)、ゼラチン、ポリビニルピロリドン (PVP) などが挙げられる。

投与量は通常成人においては、注射剤で有効成分である本発明化合物を 1 日約 0.1 mg～100 mg、経口投与で 1 日 1 mg～2000 mg であるが、年齢、症状等により増減することができる。

次に、実施例を挙げ本発明を更に詳細に説明するが本発明はこれらに限定されるものではない。

【実施例】

実施例 1

2-[4-[3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ]-2-メチルプロピオン酸

(1) 3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]-1-(3-メチル-4-ヒドロキシフェニル)プロパン-1-オン

氷冷したTHF (5 mL) に60%水素化ナトリウム (97 mg, 2.42 mmol) を加えた。続いて2-[(3-メチル-4-ベンジルオキシ) ベンゾイル] 酢酸エチル (757 mg, 2.42 mmol) のTHF (4 mL) 溶液を30分間で滴下した。室温に戻し30分攪拌した後、4-ヨードメチル-5-イソプロピル-2-(2,4-ジクロロフェニル) オキサゾール (960 mg, 2.42 mmol) を加え、窒素雰囲気下にて20時間加熱還流した。室温に戻した後、反応溶液のTHFを減圧留去し、この残渣に酢酸 (6.4 mL) -濃塩酸 (1.6 mL) を加え更に10時間加熱還流した。反応終了を確認した後、室温に戻し、氷冷水に注ぎ、酢酸エチルを加え有機層を分取した。有機層を飽和の炭酸水素ナトリウム水溶液、水、食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。酢酸エチルを減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=3/1) にて精製し上記の標題化合物を微黄白色結晶 (706 mg) として得た。(収率70%)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1.30 (d, 6H, J=7 Hz), 2.26 (s, 3H), 2.95 (t, 2H, J=7 Hz), 3.19 (dq, 1H, J=7 Hz, J=7 Hz), 3.30 (t, 2H, J=7 Hz), 5.75 (s, 1H), 6.75 (d, 1H, J=8 Hz), 7.30 (dd, 1H, J=2, 8 Hz), 7.49 (d, 1H, J=2 Hz), 7.70 (dd, 1H, J=2, 8 Hz), 7.76 (d, 1H, J=2 Hz), 7.88 (d, 1H, J=8 Hz).

(2) 2-[4-[3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ]-2-メチルプロピオン酸エチル

上記の3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]-1-(3-メチル-4-ヒドロキシフェニル)プロパン-1-オン(209 mg, 0.50 mmol)、2-プロモ-2-メチルプロピオン酸エチル(489 mg, 2.50 mmol)、炭酸カリウム(346 mg, 2.50 mmol)をメチルエチルケトン(10 mL)に懸濁させた後、40時間加熱還流した。室温に戻した後、不溶物を濾過、更にメチルエチルケトンにて洗浄し溶媒を留去した。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=7/1)で精製し上記の標題化合物を無色油状物(272 mg)として得た。(定量的収率)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.26 (t, 3H, $J=7\text{ Hz}$), 1.29 (d, 6H, $J=7\text{ Hz}$), 1.64 (s, 6H), 2.25 (s, 3H), 2.95 (t, 2H, $J=7\text{ Hz}$), 3.18 (dq, 1H, $J=7\text{ Hz}$, $J=7\text{ Hz}$), 3.32 (t, 2H, $J=7\text{ Hz}$), 4.21 (q, 2H, $J=7\text{ Hz}$), 6.60 (d, 1H, $J=8\text{ Hz}$), 7.30 (dd, 1H, $J=2$, 8 Hz), 7.49 (d, 1H, $J=2\text{ Hz}$), 7.71 (dd, 1H, $J=2$, 8 Hz), 7.80 (d, 1H, $J=2\text{ Hz}$), 7.89 (d, 1H, $J=8\text{ Hz}$).

(3) 2-[4-[3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ]-2-メチルプロピオン酸

上記のエステル体(270 mg, 0.51 mmol)をエタノール-水(6 mL-3 mL)の混合溶媒に懸濁させた後、水酸化リチウムの一水和物(65 mg)を加え48時間加熱還流した。原料の消失を確認した後、反応溶液に氷を加え、続いて3 N塩酸を加え中和した。析出した結晶を濾取した後、水洗後、一晚風乾させ更に減圧乾燥(60 °C)することで標題化合物(170 mg)を得た。(収率68%)

白色粉末 mp 100-105°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.30 (d, 6H, $J=7\text{Hz}$), 1.66 (s, 6H), 2.24 (s, 3H), 2.94 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$), 3.21 (dq, 1H, $J=7\text{Hz}$, $J=7\text{Hz}$), 3.26 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$), 6.71 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 7.29 (dd, 1H, $J=2$, 8Hz), 7.49 (d, 1H, $J=2\text{Hz}$), 7.56 (dd, 1H, $J=2$, 8Hz), 7.79 (d, 1H, $J=2\text{Hz}$), 7.84 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$).

実施例2

[4-[3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ]酢酸

(1) [4-[3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ]酢酸エチル

実施例1の合成中間体3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]-1-(3-メチル-4-ヒドロキシフェニル)プロパン-1-オン (105mg, 0.25mmol)、炭酸カリウム (103mg, 0.75mmol) をアセトン (5.0mL) に懸濁させた後、ブromo酢酸エチル (0.08mL, 0.75mmol) を氷冷下で加えた。室温に戻し、6時間加熱還流した後、不溶物を濾過、更にアセトンにて洗浄後、溶媒を留去した。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=7/1-4/1) で精製し上記の標題化合物を無色油状物 (117mg) として得た。(収率92%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.26 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$), 1.30 (d, 6H, $J=7\text{Hz}$), 2.31 (s, 3H), 2.75 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$), 3.18 (dq, 1H, $J=7\text{Hz}$, $J=7\text{Hz}$), 3.33 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$), 4.26 (q, 2H, $J=7\text{Hz}$), 4.69 (s, 2H), 6.69 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 7.30 (dd, 1H, $J=2$, 8Hz), 7.49 (d, 1H, $J=2\text{Hz}$), 7.8-7.85 (m, 2H), 7.89 (d, 1H,

$J = 8 \text{ Hz}$).

(2) [4-[3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ]酢酸

上記のエステル体 (110 mg, 0.22 mmol) をエタノール-水 (6 mL-3 mL) の混合溶媒に懸濁させた後、水酸化リチウムの一水和物 (25 mg) を加え6時間加熱還流した。原料の消失を確認後、氷冷し、3 N塩酸を加え中和した。析出した結晶を濾取した後、水洗し、一晚風乾した。減圧乾燥 (60°C) を行い標題化合物 (85 mg) を得た。(収率82%)

白色粉末 mp 155-158°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.30 (d, 6H, $J=7 \text{ Hz}$), 2.27 (s, 3H), 2.96 (t, 2H, $J=7 \text{ Hz}$), 3.20 (dq, 1H, $J=7 \text{ Hz}$, $J=7 \text{ Hz}$), 3.29 (t, 2H, $J=7 \text{ Hz}$), 4.70 (s, 2H), 6.68 (d, 1H, $J=8 \text{ Hz}$), 7.30 (dd, 1H, dd, $J=2$, 8 Hz), 7.49 (d, 1H, d, $J=2 \text{ Hz}$), 7.73 (dd, 1H, $J=2$, 8 Hz), 7.80 (d, 1H, $J=2 \text{ Hz}$), 7.85 (d, 1H, $J=8 \text{ Hz}$),

実施例3

[4-[3-[2-(4-トリフルオロメチル)フェニル-4-イソプロピル-5-チアゾリル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ]酢酸

(1) 3-[2-(4-トリフルオロメチル)フェニル-4-イソプロピル-5-チアゾリル]-1-(3-メチル-4-ヒドロキシフェニル)プロパン-1-オン

氷冷したTHF (5 mL) に60%水素化ナトリウム (27 mg, 0.67 mmol) を加えた。続いて2-[(3-メチル-4-ベンジルオキシ)ベンゾイル]酢酸エチル (190 mg, 0.61 mmol) のTHF (3 mL) 溶液を30分間で滴下した。室温に戻し30分攪拌した後、5-ヨードメチル-4-イソプロピル-2-(4-トリ

フルオロメチル) フェニルチアゾール (250 mg, 0.61 mmol) を加え、窒素雰囲気下にて20時間加熱還流した。室温に戻した後、THFを減圧留去し、残渣に酢酸 (3.2 mL) - 濃塩酸 (0.8 mL) を加え10時間加熱還流した。反応溶液を氷冷水に注ぎ、酢酸エチルを加え抽出、有機層を分取した。有機層を飽和の炭酸水素ナトリウム水溶液、水、食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。酢酸エチルを減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=3/1) にて精製し上記の標題化合物を微黄白色結晶 (195 mg) として得た。(収率73%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.33 (d, 6H, $J=7\text{ Hz}$), 2.29 (s, 3H), 3.14 (dq, 1H, $J=7\text{ Hz}$, $J=7\text{ Hz}$), 3.2-3.3 (m, 4H), 5.35 (s, 1H), 6.80 (d, 1H, $J=8\text{ Hz}$), 7.63 (d, 2H, $J=8\text{ Hz}$), 7.74 (dd, 1H, $J=2$, 8 Hz), 7.79 (d, 1H, $J=2\text{ Hz}$), 7.89 (d, 2H, $J=8\text{ Hz}$).

(2) [4-[3-[2-(4-トリフルオロメチル)フェニル-4-イソプロピル-5-チアゾリル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ]酢酸エチル

実施例2の(1)と同様の手法で標題化合物を得た。(収率80%)

無色油状物

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.30 (t, 3H, $J=7\text{ Hz}$), 1.33 (d, 6H, $J=7\text{ Hz}$), 2.33 (s, 3H), 3.15 (dq, 1H, $J=7\text{ Hz}$, $J=7\text{ Hz}$), 3.2-3.3 (m, 4H), 4.27 (q, 2H, $J=7\text{ Hz}$), 4.71 (s, 2H), 6.71 (d, 1H, $J=8\text{ Hz}$), 7.64 (d, 2H, $J=8\text{ Hz}$), 7.75 (dd, 1H, $J=2$, 8 Hz), 7.81 (d, 1H, $J=2\text{ Hz}$), 8.00 (d, 2H, $J=8\text{ Hz}$).

(3) [4-[3-[2-(4-トリフルオロメチル)フェニル-4-イソプロピル-5-チアゾリル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ]酢酸

上記で得られたエステル体を用い実施例2の(2)と同様の手法で標題化合物を得た。
(収率88%)

白色粉末 mp 145-150°C

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.33 (d, 6H, J=7Hz), 2.32 (s, 3H), 3.15 (dq, 1H, J=7Hz, J=7Hz), 3.2-3.3 (m, 4H), 4.76 (s, 2H), 6.75 (d, 1H, J=8Hz), 7.64 (d, 2H, J=8Hz), 7.81 (dd, 1H, J=2, 8Hz), 7.82 (d, 1H, J=2Hz), 8.00 (d, 2H, J=8Hz).

実施例4

2-[4-[3-[2-(4-トリフルオロメチル)フェニル-4-イソプロピル-5-チアゾリル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ]-2-メチルプロピオン酸

(1) 2-[4-[3-[2-(4-トリフルオロメチル)フェニル-4-イソプロピル-5-チアゾリル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ]-2-メチルプロピオン酸エチル

実施例3の合成中間体3-[2-(4-トリフルオロメチル)フェニル-4-イソプロピル-5-チアゾリル]-1-(3-メチル-4-ヒドロキシフェニル)プロパン-1-オンを用い、実施例1の(2)と同様の手法で標題化合物を得た。(収率74%)
無色油状物

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.21 (t, 3H, J=7Hz), 1.33 (d, 6H, J=7Hz), 1.65 (s, 6H), 2.27 (s, 3H), 3.15 (dq, 1H, J=7Hz, J=7Hz), 3.2-3.3 (m, 4H), 4.22 (q, 2H, J=7Hz), 6.62 (d, 1H, J=8Hz), 7.64 (d, 2H, J=8Hz), 7.70 (dd, 1H, J=2, 8Hz), 7.80 (d, 1H, J=2Hz), 8.00 (d, 2H, J=8Hz).

(2) 2-[4-[3-[2-(4-トリフルオロメチル)フェニル-4-イソプロピル

ル-5-チアゾリル] プロピオニル] -2-メチルフェノキシ] -2-メチルプロピオン酸

上記のエステル体を用い実施例1の(3)と同様の手法で標題化合物を得た。(収率90%)

淡黄色アモルファス

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.33 (d, 6H, $J=7\text{Hz}$), 1.67 (s, 6H), 2.27 (s, 3H), 3.14 (dq, 1H, $J=7\text{Hz}$, $J=7\text{Hz}$), 3.2-3.3 (m, 4H), 6.75 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 7.63 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$), 7.72 (dd, 1H, $J=2, 8\text{Hz}$), 7.80 (d, 1H, $J=2\text{Hz}$), 7.99 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$).

実施例5

[2-アリル-4-[3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル] プロピオニル] フェノキシ] 酢酸

(1) 3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]-1-(4-ヒドロキシフェニル) プロパン-1-オン

氷冷したTHF (15mL) に60%水素化ナトリウム (120mg, 3.00mmol) を加えた。続いて2-[(4-ベンジルオキシ) ベンゾイル] 酢酸エチル (900mg, 3.02mmol) のTHF (15mL) 溶液を30分間で滴下した。室温に戻し30分攪拌した後、4-ヨードメチル-5-イソプロピル-2-(2,4-ジクロロフェニル) オキサゾール (1.20g, 3.00mmol) を加えた。窒素雰囲気下にて20時間加熱還流した後、室温に戻しTHFを減圧留去した。残渣に酢酸 (7.5mL) -濃塩酸 (2.0mL) を加え5時間加熱還流した。室温に戻し、反応溶液を氷冷水にあけ、酢酸エチルを加え有機層を分取した。有機層を分取後、飽和の炭酸水素ナトリウム水溶液、水、食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。酢酸エチルを減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=3/

1) にて精製し上記の標題化合物を微黄白色結晶 (650mg) として得た。(収率53%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.32 (d, 6H, $J=7\text{Hz}$), 2.96 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$), 3.22 (dq, 1H, $J=7\text{Hz}$, $J=7\text{Hz}$), 3.25 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$), 6.77 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$), 7.29 (dd, 1H, $J=2$, 8Hz), 7.49 (d, 1H, $J=2\text{Hz}$), 7.60 (s, 1H), 7.76 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$), 7.84 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$).

(2) 3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]-1-(4-アリルオキシフェニル)プロパン-1-オン

3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]-1-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン-1-オン (202mg, 0.50mmol)、炭酸カリウム (103mg, 0.75mmol) をアセトン (5mL) に懸濁させた。氷冷下にて臭化アリル (91mg, 0.75mmol) を加えた後、20時間室温で攪拌した。原料の消失を確認した後、反応物を水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を分取後、水、食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。酢酸エチルを減圧留去し、残渣に微黄色固体である標題化合物 (205mg) を得た。(収率92%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.30 (d, 6H, $J=7\text{Hz}$), 2.96 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$), 3.18 (dq, 1H, $J=7\text{Hz}$, $J=7\text{Hz}$), 3.34 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$), 4.59 (dt, 2H, $J=2$, 5Hz), 5.25-5.35 (m, 1H), 5.40-5.45 (m, 1H), 5.95-6.10 (m, 1H), 6.93 (d, 2H, $J=9\text{Hz}$), 7.29 (dd, 1H, $J=2$, 8Hz), 7.49 (d, 1H, $J=2\text{Hz}$), 7.89 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 7.96 (d, 2H, $J=9\text{Hz}$).

(3) 3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]

ル] - 1 - (3-アリル-4-ヒドロキシフェニル) プロパン-1-オン

3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]-1-(4-アリルオキシフェニル) プロパン-1-オン (200mg, 0.45mmol) を180℃にて5時間加熱した。室温に戻し、反応混合物を直接、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=3/1) に付し精製することで上記の標題化合物を微黄色油状物 (36mg) として得た。(収率18%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.30 (d, 6H, $J=7\text{Hz}$), 2.96 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$), 3.18 (dq, 1H, $J=7\text{Hz}$, $J=7\text{Hz}$), 3.33 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$), 3.43 (d, 2H, $J=6\text{Hz}$), 5.1-5.2 (m, 2H), 5.51 (s, 1H), 5.85-6.1 (m, 1H), 6.82 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 7.29 (dd, 1H, $J=2, 8\text{Hz}$), 7.49 (d, 1H, $J=2\text{Hz}$), 7.79 (d, 1H, $J=2\text{Hz}$), 7.80 (dd, 1H, $J=2, 8\text{Hz}$), 7.88 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$);

(4) [2-アリル-4-[3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル] プロピオニル] フェノキシ] 酢酸エチル

実施例2の(1)と同様の手法にて上記標題化合物を得た。(収率84%)

無色油状物

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.29 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$), 1.30 (d, 6H, $J=7\text{Hz}$), 2.96 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$), 3.18 (dq, 1H, $J=7\text{Hz}$, $J=7\text{Hz}$), 3.33 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$), 3.47 (d, 2H, $J=6\text{Hz}$), 4.26 (q, 2H, $J=7\text{Hz}$), 4.69 (s, 2H), 5.05-5.15 (m, 2H), 5.95-6.10 (m, 1H), 6.73 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 7.30 (dd, 1H, $J=2, 8\text{Hz}$), 7.49 (d, 1H, $J=2\text{Hz}$), 7.83 (d, 1H, $J=2\text{Hz}$), 7.84 (dd, 1H, $J=2, 8\text{Hz}$), 7.88 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$).

(5) [2-アリル-4-[3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-5-イソプロビル-4-オキサゾリル]プロピオニル]フェノキシ]酢酸

実施例2の(2)と同様の手法にて上記標題化合物を得た。(収率81%)

白色粉末 m. p 145-150°C

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.30 (d, 6H, J=7Hz), 2.96 (t, 2H, J=7Hz), 3.19 (dq, 1H, J=7Hz, J=7Hz), 3.32 (t, 2H, J=7Hz), 3.46 (d, 2H, J=6Hz), 4.71 (s, 2H), 5.05-5.15 (m, 2H), 5.95-6.10 (m, 1H), 6.95 (d, 1H, J=8Hz), 7.30 (dd, 1H, J=2, 8Hz), 7.49 (d, 1H, J=2Hz), 7.81 (dd, 1H, J=2, 8Hz), 7.83 (d, 1H, J=2Hz), 7.86 (d, 1H, J=8Hz),

実施例6

[4-[3-[2-(2-ヒドロキシ-4-クロロフェニル)-5-イソプロビル-4-オキサゾリル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ]酢酸

(1) 3-[2-(2-メトキシ-4-クロロフェニル)-5-イソプロビル-4-オキサゾリル]-1-(3-メチル-4-ヒドロキシフェニル)プロパン-1-オン

氷冷したTHF (50mL) に60%水素化ナトリウム (204mg, 5.10mmol) を加えた。続いて2-[(3-メチル-4-ベンジルオキシ)ベンゾイル]酢酸エチル (1.60g, 5.12mmol) のTHF (25mL) 溶液を30分間で滴下した。室温に戻し30分攪拌した後、4-ヨードメチル-5-イソプロビル-2-(2-メトキシ-4-クロロフェニル)オキサゾール (2.00g, 5.11mmol) を加え、窒素雰囲気下にて20時間加熱還流した。室温に戻した後、THFを減圧留去し、残渣に酢酸 (16mL) -濃塩酸 (4mL) を加え10時間加熱還流した。反応終了を確認後、室温に戻し、氷冷水に注ぎ、酢酸エチルを加え有機層を分取した。有機層を飽和の炭酸水素ナトリウム水溶液、水、食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し

た。酢酸エチルを減圧留去後、得られた残渣を濾取し、更にエーテル、ヘキサン洗浄を行い上記の標題化合物を白色粉末として得た。続いて、洗浄液を濃縮し、同様に残渣を濾取後、エーテル、ヘキサン洗浄を行った。上述の粉末と合わせ減圧乾燥し標題化合物を微黄白色結晶 (1.80 g) として得た。(収率70%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.32 (d, 6H, $J=7\text{ Hz}$), 2.18 (s, 3H), 2.91 (t, 2H, $J=7\text{ Hz}$), 3.06 (t, 2H, $J=7\text{ Hz}$), 3.18 (dq, 1H, $J=7\text{ Hz}$, $J=7\text{ Hz}$), 3.87 (s, 3H), 6.70 (d, 1H, $J=8\text{ Hz}$), 6.99 (d, 1H, $J=2\text{ Hz}$), 7.03 (dd, 1H, $J=2$, 8 Hz), 7.41 (dd, 1H, $J=2$, 8 Hz), 7.49 (d, 1H, $J=2\text{ Hz}$), 7.83 (d, 1H, $J=8\text{ Hz}$), 8.94 (s, 1H),

(2) 3-[2-(2-ヒドロキシ-4-クロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]-1-(3-メチル-4-ヒドロキシフェニル)プロパン-1-オン

上記の3-[2-(2-メトキシ-4-クロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]-1-(3-メチル-4-ヒドロキシフェニル)プロパン-1-オン (621 mg, 1.50 mmol) を塩化メチレン (30 mL) に懸濁させた後、氷冷した。窒素雰囲気下にて三塩化ホウ素 (BCl_3) の1M 塩化メチレン溶液 (3.0 mL, 3.00 mmol) を1分間で滴下した。室温に戻し、72時間攪拌した後、氷冷水にあげ、クロロホルムならびに飽和の炭酸水素ナトリウムを加えた。有機層を分取後、水、食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。クロロホルムを減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=3/1) にて精製し上記の標題化合物を無色油状物 (385 mg) として得た。(収率64%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.31 (d, 6H, $J=7\text{ Hz}$), 2.27 (s, 3H), 2.94 (t, 2H, $J=7\text{ Hz}$), 3.19 (dq, 1H, $J=7\text{ Hz}$, $J=7\text{ Hz}$), 3.29 (t, 2H, $J=7\text{ Hz}$), 5.22 (s, 1H), 6.79 (d, 1H, $J=8\text{ Hz}$), 6.90 (dd, 1H, $J=2$, 8 Hz), 7.04 (d, 1H, $J=2\text{ Hz}$), 7.68 (d, 1H, $J=8\text{ Hz}$), 7.7

4 (dd, 1H, $J=2$, 8 Hz), 7.78 (d, 1H, $J=2$ Hz), 11.50 (s, 1H).

(3) [4-[3-[2-(2-ヒドロキシ-4-クロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ]酢酸エチル

上記の3-[2-(2-ヒドロキシ-4-クロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]-1-(3-メチル-4-ヒドロキシフェニル)プロパン-1-オン (378 mg, 0.95 mmol) をアセトン (20 mL) に溶解させた。氷冷下にて炭酸カリウム (158 mg, 0.95 mmol)、プロモ酢酸エチル (158 mg, 0.95 mmol) を加え、室温に戻し20時間攪拌した。不溶物を濾過後、アセトンにて洗浄し溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=4/1) で精製し上記の標題化合物を白色固体 (315 mg) として得た。
(収率69%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.29 (t, 3H, $J=7$ Hz), 1.31 (d, 6H, $J=7$ Hz), 2.31 (s, 3H), 2.94 (t, 2H, $J=7$ Hz), 3.20 (dq, 1H, $J=7$ Hz, $J=7$ Hz), 3.30 (t, 2H, $J=7$ Hz), 4.26 (q, 2H, $J=7$ Hz), 4.69 (s, 2H), 6.70 (d, 1H, $J=8$ Hz), 6.90 (dd, 1H, $J=2$, 8 Hz), 7.04 (d, 1H, $J=2$ Hz), 7.68 (d, 1H, $J=8$ Hz), 7.75-7.85 (m, 2H), 11.48 (s, 1H).

(4) [4-[3-[2-(2-ヒドロキシ-4-クロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ]酢酸

実施例2の(2)と同様の手法にて上記標題化合物を得た。(収率87%)

白色粉末 mp 159-161°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.31 (d, 6H, $J=7$ Hz), 2.31 (s, 3H), 2.94 (t, 2H, $J=7$ Hz), 3.19 (dq, 1

H, $J=7\text{ Hz}$, $J=7\text{ Hz}$), 3.30 (t, 2H, $J=7\text{ Hz}$), 4.76 (s, 2H), 6.74 (d, 1H, $J=8\text{ Hz}$), 6.90 (dd, 1H, $J=2, 8\text{ Hz}$), 7.04 (d, 1H, $J=2\text{ Hz}$), 7.68 (d, 1H, $J=8\text{ Hz}$), 7.80–7.85 (m, 2H).

実施例7

[4-[3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]プロピオニル]-2-メチルフェニルスルファニル] 酢酸

(1) 3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]-1-[3-メチル-4-(ジメチルチオカルバモイルオキシ)フェニル]プロパン-1-オン

実施例1の(1)で得られた3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]-1-(3-メチル-4-ヒドロキシフェニル)プロパン-1-オン (417mg, 1.00mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (12mg, 0.10mmol)、トリエチルアミン (0.28mL, 2.00mmol) を dry ジオキサン (5mL) に溶解させた後、氷冷下にて塩化ジメチルチオカルバモイル (148mg, 1.20mmol) を加えた。反応温度を上げ一晩加熱還流した後、室温に戻し、再度、4-ジメチルアミノピリジン (12mg, 0.10mmol) ならびに塩化ジメチルチオカルバモイル (148mg, 1.20mmol) を加え2.0時間加熱還流した。反応溶液を室温に戻した後、氷冷水にあげ、酢酸エチルを加え有機層を分取した。有機層を水、食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。酢酸エチルを減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=3/1 およびクロロホルム/メタノール=100/1) にて精製することで上記の標題化合物を原料との混合物 (170mg) として得た。

(2) 3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]-1-[3-メチル-4-(ジメチルカルバモイルスルファニル)フェニル]プロ

パン-1-オン

上記のチオカルバモイル体の粗体 (160 mg) をn-テトラデカン (10 mL) に溶解させた後、内温 250°C にて 8 時間加熱還流した。室温に戻した後、反応溶液を直接、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 3/1) に付し精製することで上記の標題化合物を微黄色油状物 (120 mg) として得た。(2 工程収率 24%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.31 (d, 6H, $J=7\text{ Hz}$), 2.45 (s, 3H), 2.97 (t, 2H, $J=7\text{ Hz}$), 3.0–3.2 (br, 6H), 3.19 (dq, 1H, $J=7\text{ Hz}$, $J=7\text{ Hz}$), 3.38 (t, 2H, $J=7\text{ Hz}$), 7.30 (dd, 1H, $J=2$, 8 Hz), 7.48 (d, 1H, $J=2\text{ Hz}$), 7.57 (d, 1H, $J=8\text{ Hz}$), 7.78 (dd, 1H, $J=2$, 8 Hz), 7.88 (d, 1H, $J=2\text{ Hz}$), 7.89 (d, 1H, $J=8\text{ Hz}$).

(3) 3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]-1-(3-メチル-4-メルカプトフェニル)プロパン-1-オン

上記のカルバモイル体 (110 mg, 0.22 mmol) を dry メタノール (5 mL) に溶解させた後、0.5 N MeONa (0.66 mL, 0.33 mmol) を加え 20 時間加熱還流した。室温に戻し、反応溶液を氷冷水に注いだ。3 N 塩酸を加え中和後、酢酸エチルを加え有機層を分取した。有機層を水、食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾取した。酢酸エチルを減圧留去し、残渣に標題化合物を微黄色油状物 (80 mg) として得た。(収率 84%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.30 (d, 6H, $J=7\text{ Hz}$), 2.34 (s, 3H), 2.96 (t, 2H, $J=7\text{ Hz}$), 3.18 (dq, 1H, $J=7\text{ Hz}$, $J=7\text{ Hz}$), 3.34 (t, 2H, $J=7\text{ Hz}$), 3.51 (s, 1H), 7.2–7.3 (m, 2H), 7.49 (d, 1H, $J=2\text{ Hz}$), 7.66 (dd, 1H, $J=2$, 8 Hz), 7.75 (d, 1H, $J=2\text{ Hz}$), 7.88 (d, 1H, $J=8\text{ Hz}$).

(4) [4-[3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]プロピオニル]-2-メチルフェニルスルファニル]酢酸エチル

実施例2の(1)と同様な方法により標記化合物を得た。(収率89%)

無色油状物

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.25 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$), 1.30 (d, 6H, $J=7\text{Hz}$), 2.39 (s, 3H), 2.96 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$), 3.18 (dq, 1H, $J=7\text{Hz}$, $J=7\text{Hz}$), 3.35 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$), 3.73 (s, 2H), 4.20 (q, 2H, $J=7\text{Hz}$), 7.2-7.35 (m, 2H), 7.49 (d, 1H, $J=2\text{Hz}$), 7.7-7.8 (m, 2H), 7.88 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$).

(5) [4-[3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]プロピオニル]-2-メチルフェニルスルファニル]酢酸

上記のエステル体を用い、実施例2の(2)と同様な方法により標記化合物を得た。

(収率71%)

白色粉末 m. p 140-145°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.30 (d, 6H, $J=7\text{Hz}$), 2.39 (s, 3H), 2.96 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$), 3.19 (dq, 1H, $J=7\text{Hz}$, $J=7\text{Hz}$), 3.32 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$), 3.77 (s, 2H), 7.2-7.35 (m, 2H), 7.49 (d, 1H, $J=2\text{Hz}$), 7.7-7.8 (m, 2H), 7.87 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$).

実施例8

2-[4-[3-[2-(2-ヒドロキシ-4-クロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ]-2-メチルプロピオン酸

(1) 2-[4-[3-[2-(2-ヒドロキシ-4-クロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ]-2-メチルプロピオン酸エチル

3-[2-(2-ヒドロキシ-4-クロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]-1-(3-メチル-4-ヒドロキシフェニル)プロパン-1-オン (150 mg, 0.38 mmol)、2-ブロモ-2-メチルプロピオン酸エチル (146 mg, 0.75 mmol)、炭酸カリウム (103 mg, 0.75 mmol) をメチルエチルケトン (10 mL) に懸濁させた後、20時間加熱還流した。室温に戻した後、不溶物を濾過、更にメチルエチルケトンにて洗浄し溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=8/1) で精製し上記の標題化合物を無色油状物 (83 mg) として得た。(収率43%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.21 (t, 3H, $J=7\text{ Hz}$), 1.31 (d, 6H, $J=7\text{ Hz}$), 1.64 (s, 6H), 2.25 (s, 3H), 2.93 (t, 2H, $J=7\text{ Hz}$), 3.19 (dq, 1H, $J=7\text{ Hz}$, $J=7\text{ Hz}$), 3.28 (t, 2H, $J=7\text{ Hz}$), 4.22 (q, 2H, $J=7\text{ Hz}$), 6.60 (d, 1H, $J=9\text{ Hz}$), 6.90 (dd, 1H, $J=2, 9\text{ Hz}$), 7.04 (d, 1H, $J=2\text{ Hz}$), 7.68 (d, 1H, $J=9\text{ Hz}$), 7.70 (dd, 1H, $J=2, 9\text{ Hz}$), 7.78 (d, 1H, $J=2\text{ Hz}$), 11.48 (s, 1H).

(2) 2-[4-[3-[2-(2-ヒドロキシ-4-クロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ]-2-メチルプロピオン酸

上述のエステル体を用い実施例2の(3)と同様の手法で表記化合物を得た。

(収率33%)

微白色アモルファス

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.31 (d, 6H, $J=7\text{Hz}$), 1.68 (s, 6H), 2.27 (s, 3H), 2.94 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$), 3.20 (dq, 1H, $J=7\text{Hz}$, $J=7\text{Hz}$), 3.29 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$), 6.77 (d, 1H, $J=9\text{Hz}$), 6.90 (dd, 1H, $J=2$, 9Hz), 7.04 (d, 1H, $J=2\text{Hz}$), 7.68 (d, 1H, $J=9\text{Hz}$), 7.74 (dd, 1H, $J=2$, 9Hz), 7.80 (d, 1H, $J=2\text{Hz}$).

実施例9

[4-[3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]-1-プロベニル]-2-メチルフェノキシ]酢酸

(1) 4-[3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-5-イソプロピルオキサゾール-4-イル]-1-ヒドロキシプロピル]-2-メチルフェノール

氷冷下、水素化リチウムアルミニウム (92mg, 2.42mmol) の乾燥THF (20mL) 溶液に3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-5-イソプロピルオキサゾール-4-イル]-1-(4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル)プロパン-1-オン (1.01g, 2.41mmol) を少しずつ加え、1時間攪拌後、室温にてさらに1時間攪拌した。反応溶液を再び氷冷し、固形物が析出するまで飽和硫酸ナトリウム水溶液を滴下した。不溶物を濾過により除去し、減圧下溶媒を留去後、残渣を酢酸エチル (15mL) で抽出した。少量の1M塩酸水溶液を加えた水 (15mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して997mg (収率98%) の表記化合物を黄土色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.30 (d, 3H, $J=7\text{Hz}$), 1.31 (d, 3H, $J=7\text{Hz}$), 2.07 (dt, 2H, $J=7\text{Hz}$, 7Hz), 2.24 (s, 3H), 2.67 (dt, 2H, $J=2\text{Hz}$, 7Hz), 3.07 (m, 1H), 3.65 (brs, 1H), 4.72 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$), 5.06 (s, 1H), 6.71 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 7.06 (dd, 1H, $J=2\text{Hz}$, 8Hz), 7.15 (d, 1H, $J=2\text{Hz}$), 7.30 (dd, 1H, $J=2$

H z, 8 H z), 7.50 (d, 1 H, J=2 H z), 7.91 (d, 1 H, J=8 H z).

(2) 4-[3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-5-イソプロピルオキサゾール-4-イル]-1-プロベニル]-2-メチルフェノール

上記のフェノール体 (840 mg, 2.00 mmol) に DMSO (8 mL) を加え、150℃で2時間攪拌した。室温まで冷却後、酢酸エチル (20 mL) を加え、水 (20 mL) および飽和食塩水 (20 mL) で順次洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残渣を酢酸エチル/ヘキサン=1/10 (6.6 mL) から再結晶して592 mgの表記化合物を淡黄色結晶として得た。また、結晶母液から58 mgの表記化合物を淡黄色結晶として得た (合計収率81%)。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1.31 (d, 6 H, J=7 H z), 2.22 (s, 3 H), 3.13 (m, 1 H), 3.45 (dd, 2 H, J=1 H z, 6 H z), 4.72 (brs, 1 H), 6.19 (dt, 1 H, J=6 H z, 16 H z), 6.37 (d, 1 H, J=16 H z), 6.69 (d, 1 H, J=8 H z), 7.06 (d, 1 H, J=8 H z), 7.12 (s, 1 H), 7.30 (dd, 1 H, J=2 H z, 8 H z), 7.50 (d, 1 H, J=2 H z), 7.93 (d, 1 H, J=8 H z).

(3) [4-[3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]-1-プロベニル]-2-メチルフェノキシ]酢酸エチル

実施例2の(1)と同様の手法により表記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1.29 (t, 3 H, J=7 H z), 1.31 (d, 6 H, J=7 H z), 2.27 (s, 3 H), 3.12 (m, 1 H), 3.46 (dd, 2 H, J=1 H z, 6 H z), 4.25 (q, 2 H, J=7 H z), 4.61 (s, 2 H), 6.22 (dt, 1 H, J=6 H z, 16 H z), 6.39 (d, 1 H, J=16 H z), 6.63 (d, 1 H, J=8 H z), 7.10 (dd,

1 H, $J=2\text{ Hz}$, 8 Hz), 7.18 (d, 1 H, $J=2\text{ Hz}$), 7.30 (dd, 1 H, $J=2\text{ Hz}$, 8 Hz), 7.50 (d, 1 H, $J=2\text{ Hz}$), 7.94 (d, 1 H, $J=8\text{ Hz}$).

(4) [4-[3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]-1-プロベニル]-2-メチルフェノキシ]酢酸

実施例2の(2)と同様の手法により表記化合物を得た。

淡黄色結晶 mp 143-144°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1.27 (d, 6 H, $J=7\text{ Hz}$), 2.17 (s, 3 H), 3.22 (m, 1 H), 3.43 (d, 2 H, $J=6\text{ Hz}$), 4.66 (s, 2 H), 6.21 (dt, 1 H, $J=6\text{ Hz}$, 16 Hz), 6.39 (d, 1 H, $J=16\text{ Hz}$), 6.74 (d, 1 H, $J=8\text{ Hz}$), 7.14 (d, 1 H, $J=2\text{ Hz}$, 8 Hz), 7.22 (d, 1 H, $J=2\text{ Hz}$), 7.56 (dd, 1 H, $J=2\text{ Hz}$, 8 Hz), 7.78 (d, 1 H, $J=2\text{ Hz}$), 7.98 (d, 1 H, $J=8\text{ Hz}$).

IR (KBr) cm^{-1} : 2968, 2931, 1734, 1564, 1502, 1458, 1387, 1242, 1203, 1138, 1119, 966, 804.

実施例10

[4-[3-[4-イソプロピル-2-(4-トリフルオロメチル)フェニル-5-チアゾリル]-1-プロベニル]-2-メチルフェノキシ]酢酸

(1) [4-[3-[4-イソプロピル-2-(4-トリフルオロメチル)フェニル-5-チアゾリル]-1-プロベニル]-2-メチルフェノキシ]酢酸エチル

実施例9と同様の手法により表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz) δ : 1.29 (t, 3 H, $J=7\text{ Hz}$)

, 1.34 (d, 6H, $J=7\text{ Hz}$), 2.28 (s, 3H), 3.12 (m, 1H),
 3.67 (dd, 2H, $J=1\text{ Hz}$, 6 Hz), 4.26 (q, 2H, $J=7\text{ Hz}$),
 4.62 (s, 2H), 6.17 (dt, 1H, $J=6\text{ Hz}$, 16 Hz), 6.40
 (d, 1H, $J=16\text{ Hz}$), 6.65 (d, 1H, $J=8\text{ Hz}$), 7.11 (dd,
 1H, $J=2\text{ Hz}$, 8 Hz), 7.19 (d, 1H, $J=2\text{ Hz}$), 7.64 (d, 2
 H, $J=8\text{ Hz}$), 8.01 (d, 2H, $J=8\text{ Hz}$).

(2) [4-[3-[4-イソプロピル-2-(4-トリフルオロメチル)フェニル-5-チアゾリル]-1-プロベニル]-2-メチルフェノキシ]酢酸

実施例2の(2)と同様の手法により表記化合物を得た。

淡黄色粉末 mp 125-128°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.34 (d, 6H, $J=7\text{ Hz}$),
 2.28 (s, 3H), 3.13 (m, 1H), 3.68 (dd, 2H, $J=1\text{ Hz}$,
 6 Hz), 4.68 (s, 2H), 6.19 (dt, 1H, $J=6\text{ Hz}$, 16 Hz),
 6.40 (d, 1H, $J=16\text{ Hz}$), 6.69 (d, 1H, $J=8\text{ Hz}$), 7.1
 3 (dd, 1H, $J=2\text{ Hz}$, 8 Hz), 7.20 (d, 1H, $J=2\text{ Hz}$), 7.6
 4 (d, 2H, $J=8\text{ Hz}$), 8.01 (d, 2H, $J=8\text{ Hz}$).

IR (KBr) cm^{-1} : 2974, 1751, 1506, 1325, 1252, 12
 25, 1169, 1136, 1122, 1119, 1066, 843.

実施例11

[4-[3-[4-ヘキシル-2-(4-トリフルオロメチル)フェニル-5-チア
 ゾリル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ]酢酸

(1) [4-[3-[4-ヘキシル-2-(4-トリフルオロメチル)フェニル-5-
 チアゾリル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ]酢酸エチル

実施例2の(1)と同様の手法により表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.89 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$), 1.29 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$), 1.3–1.5 (m, 6H), 1.7–1.8 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.75 (t, 2H, $J=8\text{Hz}$), 3.2–3.3 (m, 4H), 4.27 (q, 2H, $J=7\text{Hz}$), 4.71 (s, 2H), 6.72 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 7.64 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$), 7.8–7.9 (m, 2H), 7.97 (dd, 2H, $J=1\text{Hz}$, 8Hz).

(2) [4-[3-[4-ヘキシル-2-(4-トリフルオロメチル)フェニル-5-チアゾリル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ]酢酸

実施例2の(2)と同様の手法により表記化合物を得た。

黄色アモルファス

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.88 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$), 1.3–1.5 (m, 6H), 1.7–1.8 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.75 (t, 2H, $J=8\text{Hz}$), 3.2–3.3 (m, 4H), 4.76 (s, 2H), 6.75 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 7.64 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$), 7.7–7.9 (m, 2H), 7.97 (dd, 2H, $J=1\text{Hz}$, 8Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 2954, 2929, 2858, 1724, 1676, 1603, 1500, 1441, 1327, 1284, 1219, 1169, 1142, 1111, 1068.

実施例12

2-[4-[3-[4-ヘキシル-2-(4-トリフルオロメチル)フェニル-5-チアゾリル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ]-2-メチルプロピオン酸

(1) 2-[4-[3-[4-ヘキシル-2-(4-トリフルオロメチル)フェニル-5-チアゾリル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ]-2-メチルプロピオン酸エチル

実施例1の(2)と同様の手法により表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.89 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$), 1.21 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$), 1.2-1.5 (m, 6H), 1.65 (s, 6H), 1.7-1.8 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.74 (t, 2H, $J=8\text{Hz}$), 3.2-3.3 (m, 4H), 4.22 (q, 2H, $J=7\text{Hz}$), 6.62 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 7.64 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$), 7.70 (d, 1H, $J=2\text{Hz}$, 8Hz), 7.80 (d, 1H, $J=2\text{Hz}$), 7.98 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$).

(2) 2-[4-[3-[4-ヘキシル-2-(4-トリフルオロメチル)フェニル-5-チアゾリル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ]-2-メチルプロピオン酸

実施例1の(3)と同様の手法により表記化合物を得た。

黄色油状物

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.88 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$), 1.3-1.5 (m, 6H), 1.6-1.8 (m, 2H), 1.69 (s, 6H), 2.27 (s, 3H), 2.74 (t, 2H, $J=8\text{Hz}$), 3.2-3.3 (m, 4H), 6.75 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 7.63 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$), 7.72 (dd, 1H, $J=2\text{Hz}$, 8Hz), 7.80 (d, 1H, $J=2\text{Hz}$), 7.97 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$).

IR (KBr) cm^{-1} : 2956, 2927, 2858, 1741, 1678, 1601, 1500, 1325, 1261, 1169, 1124, 1066, 845.

実施例13

2-[4-[3-[4-イソプロピル-2-(4-トリフルオロメチル)フェニル-5-チアゾリル]-1-プロベニル]-2-メチルフェノキシ]-2-メチルプロピオン酸

(1) 2-[4-[3-[4-イソプロピル-2-(4-トリフルオロメチル)フェニル-5-チアゾリル]-1-プロベニル]-2-メチルフェノキシ]-2-メチルプロピオン酸

ル-5-チアゾリル]-1-プロベニル]-2-メチルフェノキシ]-2-メチルプロ
ピオン酸エチル

実施例1の(2)と同様の手法により表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.25 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$)
, 1.34 (d, 6H, $J=7\text{Hz}$), 1.55 (s, 6H), 2.21 (s, 3H)
, 3.12 (m, 1H), 3.67 (dd, 2H, $J=1\text{Hz}$, 6Hz), 4.24 (q, 2H, $J=7\text{Hz}$), 6.17 (dt, 1H, $J=6\text{Hz}$, 16Hz), 6.38 (d, 1H, $J=16\text{Hz}$), 6.60 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 7.03 (dd, 1H, $J=2\text{Hz}$, 8Hz), 7.16 (d, 1H, $J=2\text{Hz}$), 7.64 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$), 8.01 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$).

(2) 2-[4-[3-[4-イソプロピル-2-(4-トリフルオロメチル)フェニル-5-チアゾリル]-1-プロベニル]-2-メチルフェノキシ]-2-メチルプロピオン酸

実施例1の(3)と同様の手法により表記化合物を得た。

黄色油状物

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.34 (d, 6H, $J=7\text{Hz}$)
, 1.61 (s, 6H), 2.23 (s, 3H), 3.13 (m, 1H), 3.68 (dd, 2H, $J=1\text{Hz}$, 6Hz), 6.20 (dt, 1H, $J=6\text{Hz}$, 16Hz)
, 6.40 (d, 1H, $J=16\text{Hz}$), 6.77 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 7.09 (dd, 1H, $J=2\text{Hz}$, 8Hz), 7.19 (d, 1H, $J=2\text{Hz}$), 7.64 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$), 8.01 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$).

IR (KBr) cm^{-1} : 2970, 2929, 2872, 1716, 1616, 1500, 1325, 1167, 1126, 1066, 964, 845.

実施例14

4-[3-[4-イソプロピル-2-(4-トリフルオロメチル)フェニル-5-

チアゾリル] プロピオニル] - 3-メチルフェノキシ] 酢酸

(1) [4- [3- [4-イソプロピル-2- (4-トリフルオロメチル) フェニル-5-チアゾリル] プロピオニル] - 3-メチルフェノキシ] 酢酸エチル

実施例2の(1)と同様の手法により表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.30 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$), 1.33 (d, 6H, $J=7\text{Hz}$), 2.56 (s, 3H), 3.15 (m, 1H), 3.23 (s, 4H), 4.28 (q, 2H, $J=7\text{Hz}$), 4.65 (s, 2H), 6.75 (dd, 1H, $J=2\text{Hz}$, 9Hz), 6.78 (d, 1H, $J=2\text{Hz}$), 7.64 (d, 2H, $J=9\text{Hz}$), 7.70 (d, 1H, $J=9\text{Hz}$), 8.00 (d, 2H, $J=9\text{Hz}$).

(2) [4- [3- [4-イソプロピル-2- (4-トリフルオロメチル) フェニル-5-チアゾリル] プロピオニル] - 3-メチルフェノキシ] 酢酸

実施例2の(2)と同様の手法により表記化合物を得た。

白色結晶 mp 136-142°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.33 (d, 6H, $J=7\text{Hz}$), 2.56 (s, 3H), 3.15 (m, 1H), 3.23 (s, 4H), 4.72 (s, 2H), 6.7-6.8 (m, 2H), 7.64 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$), 7.71 (d, 1H, $J=9\text{Hz}$), 8.00 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$).

IR (KBr) cm^{-1} : 2962, 1741, 1672, 1603, 1574, 1450, 1325, 1260, 1236, 1211, 1168, 1126, 1066, 976, 849, 698, 611.

実施例15

[4- [3- [2- (2, 4-ジクロロフェニル) - 5-イソプロピル-4-オキサゾリル] プロピオニル] - 3-メチルフェノキシ] 酢酸

(1) [4-[3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]プロピオニル]-3-メチルフェノキシ]酢酸エチル

実施例2の(1)と同様の手法により表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.30 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$), 1.30 (d, 6H, $J=7\text{Hz}$), 2.53 (s, 3H), 2.94 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$), 3.19 (m, 1H), 3.29 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$), 4.27 (q, 2H, $J=7\text{Hz}$), 4.64 (s, 2H), 6.72 (dd, 1H, $J=2\text{Hz}$, 8Hz), 6.76 (d, 1H, $J=2\text{Hz}$), 7.30 (dd, 1H, $J=2$, 9Hz), 7.49 (d, 1H, $J=2\text{Hz}$), 7.76 (d, 1H, $J=9\text{Hz}$), 7.88 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$)

(2) [4-[3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]プロピオニル]-3-メチルフェノキシ]酢酸

実施例2の(2)と同様の手法により表記化合物を得た。

白色結晶 mp 97-102°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.30 (d, 6H, $J=7\text{Hz}$), 2.51 (s, 3H), 2.93 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$), 3.19 (m, 1H), 3.26 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$), 4.65 (s, 2H), 6.71 (dd, 1H, $J=2\text{Hz}$, 8Hz), 6.75 (d, 1H, $J=2\text{Hz}$), 7.29 (dd, 1H, $J=2\text{Hz}$, 8Hz), 7.48 (d, 1H, $J=2\text{Hz}$), 7.72 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 7.85 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$).

IR (KBr) cm^{-1} ; 3454, 2976, 1730, 1682, 1637, 1605, 1564, 1460, 1383, 1363, 1317, 1242, 1201, 1178, 1120, 1072, 1051, 978, 868, 818, 741.

実施例16

[4-[3-[4-イソプロピル-2-(4-トリフルオロメチル)フェニル-5-チアゾリル]プロピオニル]-3-メチルフェノキシ]-2-メチルプロピオン酸

(1) [4-[3-[4-イソプロピル-2-(4-トリフルオロメチル)フェニル-5-チアゾリル]プロピオニル]-3-メチルフェノキシ]-2-メチルプロピオン酸
エチル

実施例 1 の (2) と同様の手法により表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.22 (t, 3H, $J=7\text{ Hz}$), 1.33 (d, 6H, $J=7\text{ Hz}$), 1.63 (s, 6H), 2.52 (s, 3H), 3.14 (m, 1H), 3.22 (s, 4H), 4.22 (q, 2H, $J=7\text{ Hz}$), 6.63 (dd, 1H, $J=2\text{ Hz}$, 9 Hz), 6.90 (d, 1H, $J=2\text{ Hz}$), 7.64 (d, 1H, $J=9\text{ Hz}$), 7.64 (d, 2H, $J=9\text{ Hz}$), 8.00 (d, 2H, $J=9\text{ Hz}$).

(2) [4-[3-[4-イソプロピル-2-(4-トリフルオロメチル)フェニル-5-チアゾリル]プロピオニル]-3-メチルフェノキシ]-2-メチルプロピオン酸

実施例 1 の (3) と同様の手法により表記化合物を得た。

黄色アモルファス

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.33 (d, 6H, $J=7\text{ Hz}$), 1.66 (s, 6H), 2.53 (s, 3H), 3.14 (m, 1H), 3.23 (s, 4H), 6.74 (dd, 1H, $J=2\text{ Hz}$, 8 Hz), 6.78 (d, 1H, $J=2\text{ Hz}$), 7.64 (d, 2H, $J=8\text{ Hz}$), 7.66 (d, 1H, $J=8\text{ Hz}$), 8.00 (d, 2H, $J=8\text{ Hz}$).

IR (KBr) cm^{-1} : 3456, 2968, 2929, 2873, 1740, 1736, 1678, 1603, 1325, 1248, 1167, 1126, 1066.

実施例 17

2-[4-[3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]プロピオニル]-3-メチルフェノキシ]-2-メチルプロピオン酸

(1) 2-[4-[3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]プロピオニル]-3-メチルフェノキシ]-2-メチルプロピオン酸
エチル

実施例 1 の (2) と同様の手法により表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.22 (t, 3H, $J=7\text{ Hz}$), 1.30 (d, 6H, $J=7\text{ Hz}$), 1.63 (s, 6H), 2.49 (s, 3H), 2.93 (t, 2H, $J=7\text{ Hz}$), 3.18 (m, 1H), 3.28 (t, 2H, $J=7\text{ Hz}$), 4.23 (q, 2H, $J=7\text{ Hz}$), 6.61 (dd, 1H, $J=2\text{ Hz}$, 9 Hz), 6.67 (d, 1H, $J=2\text{ Hz}$), 7.30 (dd, 1H, $J=2\text{ Hz}$, 9 Hz), 7.49 (d, 1H, $J=2\text{ Hz}$), 7.70 (d, 1H, $J=9\text{ Hz}$), 7.88 (d, 1H, $J=9\text{ Hz}$)

(2) 2-[4-[3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]プロピオニル]-3-メチルフェノキシ]-2-メチルプロピオン酸

実施例 1 の (3) と同様の手法により表記化合物を得た。

白色結晶 mp 98-100°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.30 (d, 6H, $J=7\text{ Hz}$), 1.63 (s, 6H), 2.47 (s, 3H), 2.92 (t, 2H, $J=7\text{ Hz}$), 3.1-3.3 (m, 3H), 6.66 (dd, 1H, $J=2\text{ Hz}$, 9 Hz), 6.73 (d, 1H, $J=2\text{ Hz}$), 7.27 (dd, 1H, $J=2\text{ Hz}$, 8 Hz), 7.48 (d, 1H, $J=2\text{ Hz}$), 7.55 (d, 1H, $J=9\text{ Hz}$), 7.83 (d, 1H, $J=8\text{ Hz}$).

IR (KBr) cm^{-1} : 2980, 2940, 1720, 1680, 1600, 15

60, 1460, 1250, 1145, 1125.

実施例 18

[4-[3-[4-イソプロピル-2-(4-トリフルオロメチル)フェニル-5-チアゾリル]プロピオニル]-2-プロピルフェノキシ]酢酸

(1) 2-アリル-4-[3-[4-イソプロピル-2-(4-トリフルオロメチル)フェニル-5-チアゾリル]プロピオニル]フェノキシ酢酸エチル

実施例 5 の (2) (3) (4) と同様の手法により表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.29 (t, 3H, $J=7\text{ Hz}$), 1.33 (d, 6H, $J=7\text{ Hz}$), 3.15 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 4H), 3.48 (d, 2H, $J=7\text{ Hz}$), 4.26 (q, 2H, $J=7\text{ Hz}$), 4.71 (s, 2H), 5.1-5.2 (m, 2H), 5.9-6.1 (m, 1H), 6.75 (d, 1H, $J=9\text{ Hz}$), 7.64 (d, 2H, $J=8\text{ Hz}$), 7.8-7.9 (m, 2H), 8.00 (d, 2H, $J=8\text{ Hz}$).

(2) [4-[3-[4-イソプロピル-2-(4-トリフルオロメチル)フェニル-5-チアゾリル]プロピオニル]-2-プロピルフェノキシ]酢酸エチル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 0.95 (t, 3H, $J=7\text{ Hz}$), 1.28 (t, 3H, $J=7\text{ Hz}$), 1.33 (d, 6H, $J=7\text{ Hz}$), 1.6-1.8 (m, 2H), 2.68 (t, 2H, $J=7\text{ Hz}$), 3.15 (dq, 1H, $J=7\text{ Hz}$, 7 Hz), 3.2-3.3 (m, 4H), 4.26 (q, 2H, $J=7\text{ Hz}$), 4.70 (s, 2H), 6.72 (d, 1H, $J=9\text{ Hz}$), 7.64 (d, 2H, $J=8\text{ Hz}$), 7.7-7.9 (m, 2H), 8.00 (d, 2H, $J=8\text{ Hz}$).

(3) [4-[3-[4-イソプロピル-2-(4-トリフルオロメチル)フェニル-5-チアゾリル]プロピオニル]-2-プロピルフェノキシ]酢酸

実施例 2 の (2) 同様の手法により表記化合物を得た。

灰白色結晶 mp 145-150°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 0.96 (t, 3H, $J=7\text{ Hz}$), 1.33 (d, 6H, $J=7\text{ Hz}$), 1.6-1.8 (m, 2H), 2.68 (t, 2H, $J=7\text{ Hz}$), 3.15 (dq, 1H, $J=7\text{ Hz}$, 7 Hz), 3.2-3.3 (m, 4H), 4.77 (s, 2H), 6.76 (d, 1H, $J=9\text{ Hz}$), 7.64 (d, 2H, $J=8\text{ Hz}$), 7.7-7.9 (m, 2H), 8.00 (d, 2H, $J=8\text{ Hz}$).

実施例 19

2-アリル-4-[3-[4-イソプロピル-2-(4-トリフルオロメチル)フェニル-5-チアゾリル]プロピオニル]フェノキシ酢酸

実施例 2 の (2) 同様の手法により表記化合物を得た。

淡黄色結晶

mp 165-175°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.33 (d, 6H, $J=7\text{ Hz}$), 3.15 (dq, 1H, $J=7\text{ Hz}$, 7 Hz), 3.2-3.4 (m, 4H), 3.48 (d, 2H, $J=7\text{ Hz}$), 4.76 (s, 2H), 5.0-5.1 (m, 2H), 5.9-6.1 (m, 1H), 6.79 (d, 1H, $J=9\text{ Hz}$), 7.64 (d, 2H, $J=8\text{ Hz}$), 7.8-7.9 (m, 2H), 8.00 (d, 2H, $J=8\text{ Hz}$).

実施例 20

[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]-1-ブテン-2-イル]-2-メチルフェノキシ]酢酸

(1) [4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オ

キサゾリル] - 1 - ブテン - 2 - イル] - 2 - メチルフェノキシ] 酢酸エチル

カリウム *t*-ブトキシド (120 mg, 1.07 mmol) を乾燥エーテル (2 mL) に懸濁し、メチルトリフェニルホスホニウムブロミド (350 mg, 0.98 mmol) を加えて室温で2時間攪拌した後、[4 - [3 - [2 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 5 - イソプロピル - 4 - オキサゾリル] プロピオニル] - 2 - メチルフェノキシ] 酢酸エチル (450 mg, 0.89 mmol) および乾燥エーテル (1.5 mL) を加え、室温で16時間攪拌した。反応溶液にメチルトリフェニルホスホニウムブロミド (175 mg, 0.49 mmol)、乾燥エーテル (5 mL)、およびカリウム *t*-ブトキシド (60 mg, 0.53 mmol) を加え、室温で30分攪拌した後、4時間加熱還流し、室温まで冷却した。反応溶液に酢酸エチル (10 mL) を加え、水 (10 mL) および飽和食塩水 (10 mL) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン = 1/9) で精製して、131 mg (収率29%) の表記化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.24 (d, 6H, $J=7\text{ Hz}$), 1.30 (t, 3H, $J=7\text{ Hz}$), 2.29 (s, 3H), 2.6-2.7 (m, 2H), 2.8-3.0 (m, 3H), 3.27 (q, 2H, $J=7\text{ Hz}$), 4.63 (s, 2H), 5.00 (d, 1H, $J=1\text{ Hz}$), 5.23 (d, 1H, $J=1\text{ Hz}$), 7.66 (d, 1H, $J=8\text{ Hz}$), 8.21 (dd, 1H, $J=2\text{ Hz}$, 8 Hz), 7.26 (d, 1H, $J=2\text{ Hz}$), 7.31 (dd, 1H, $J=2\text{ Hz}$, 8 Hz), 7.50 (d, 1H, $J=2\text{ Hz}$), 7.92 (d, 1H, $J=8\text{ Hz}$).

(2) [4 - [4 - [2 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 5 - イソプロピル - 4 - オキサゾリル] - 1 - ブテン - 2 - イル] - 2 - メチルフェノキシ] 酢酸

実施例2の(2)同様の手法により表記化合物を得た。

淡黄色油状物

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.25 (d, 6H, $J=7\text{ Hz}$)

, 2.29 (s, 3H), 2.6-2.7 (m, 2H), 2.8-2.9 (m, 2H),
 2.93 (m, 1H), 4.65 (s, 2H), 5.01 (d, 1H, J=1Hz),
 5.23 (d, 1H, J=1Hz), 6.69 (d, 1H, J=8Hz), 7.22
 (dd, 1H, J=2Hz, 8Hz), 7.26 (d, 1H, J=2Hz), 7.32
 (dd, 1H, J=2Hz, 8Hz), 7.50 (d, 1H, J=2Hz), 7.91
 (d, 1H, J=8Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 3088, 2968, 2927, 2872, 1736, 1605,
 1564, 1504, 1460, 1225, 1142, 1107.

実施例 21

2-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]-1-ブテン-2-イル]-2-メチルフェノキシ]-2-メチルプロピオン酸

(1) 2-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]-1-ブテン-2-イル]-2-メチルフェノキシ]-2-メチルプロピオン酸エチル

実施例 1 の (2) 同様の手法により表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.23 (d, 6H, J=7Hz),
 1.26 (t, 3H, J=7Hz), 1.59 (s, 6H), 2.30 (s, 3H),
 2.6-2.7 (m, 2H), 2.8-3.0 (m, 3H), 3.25 (q, 2H, J=7Hz),
 4.99 (d, 1H, J=1Hz), 5.23 (d, 1H, J=1Hz),
 6.62 (d, 1H, J=8Hz), 7.13 (dd, 2H, J=1Hz, 8Hz),
 7.24 (d, 1H, J=2Hz), 7.31 (dd, 1H, J=2Hz, 8Hz),
 7.50 (d, 1H, J=2Hz), 7.92 (d, 1H, J=8Hz).

(2) 2-[4-[4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]-1-ブテン-2-イル]-2-メチルフェノキシ]-2-メチルプロピオン酸

ロビオン酸

実施例1の(3)同様の手法により表記化合物を得た。

褐色油状物

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.24 (d, 6H, $J=7\text{Hz}$), 1.61 (s, 6H), 2.24 (s, 3H), 2.6–2.7 (m, 2H), 2.8–2.9 (m, 2H), 2.91 (m, 1H), 5.03 (d, 1H, $J=1\text{Hz}$), 5.25 (d, 1H, $J=1\text{Hz}$), 6.79 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 7.18 (dd, 1H, $J=2\text{Hz}$, 8Hz), 7.26 (m, 1H), 7.31 (dd, 1H, $J=2\text{Hz}$, 8Hz), 7.50 (d, 1H, $J=2\text{Hz}$), 7.91 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$).

IR (KBr) cm^{-1} : 2972, 2935, 2873, 1716, 1603, 1564, 1500, 1464, 1385, 1250, 1151, 1107.

実施例22

[4-[3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]-2-メチルプロピオニル]-2-メチルフェノキシ]酢酸

(1) [4-[3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]-2-メチルプロピオニル]-2-メチルフェノキシ]酢酸エチル

[4-[3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ]酢酸エチル (450mg, 0.89mmol) を乾燥THF (4mL) に溶解し、水素化ナトリウム (40mg, 1.00mmol) を少しずつ加え、室温で30分間攪拌後、ヨウ化メチル (0.07mL, 1.12mmol) を滴下して室温で27時間攪拌した。反応溶液に水素化ナトリウム (10mg, 0.25mmol) およびヨウ化メチル (0.02mL, 0.32mmol) を追加し、室温で19時間30分攪拌後、減圧下溶媒を留去した。残渣に酢酸エチル (5mL) を加え、飽和食塩水 (2mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン＝1／9）で精製して、218mg（純度97%，収率46%）の表記化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.18 (d, 3H, $J=7\text{Hz}$), 1.22 (d, 3H, $J=7\text{Hz}$), 1.28 (d, 3H, $J=7\text{Hz}$), 1.29 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$), 2.29 (s, 3H), 2.63 (dd, 1H, $J=7\text{Hz}$, 14Hz), 3.00 (dd, 1H, $J=7\text{Hz}$, 14Hz), 3.10 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 4.26 (q, 2H, $J=7\text{Hz}$), 4.68 (s, 2H), 6.67 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 7.30 (dd, 1H, $J=2\text{Hz}$, 8Hz), 7.48 (d, 1H, $J=2\text{Hz}$), 7.8–7.9 (m, 2H), 7.85 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$).

(2) [4-[3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-5-イソプロビル-4-オキサゾリル]-2-メチルプロピオニル]-2-メチルフェノキシ]酢酸

実施例2の(2)同様の手法により表記化合物を得た。

白色アモルファス

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.18 (d, 3H, $J=7\text{Hz}$), 1.22 (d, 3H, $J=7\text{Hz}$), 1.28 (d, 3H, $J=7\text{Hz}$), 2.28 (s, 3H), 2.64 (dd, 1H, $J=7$, 14Hz), 2.98 (dd, 1H, $J=7\text{Hz}$, 14Hz), 3.13 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 6.66 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 7.30 (dd, 1H, $J=2\text{Hz}$, 8Hz), 7.48 (d, 1H, $J=2\text{Hz}$), 7.76 (dd, 1H, $J=2\text{Hz}$, 8Hz), 7.81 (m, 1H), 7.82 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$).

IR (KBr) cm^{-1} : 3427, 2970, 2931, 2873, 1740, 1672, 1599, 1564, 1502, 1456, 1383, 1271, 1230, 1120.

実施例23

2-[4-[3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]-2-メチルプロピオニル]-2-メチルフェノキシ]-2-メチルプロピオン酸

(1) 2-[4-[3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]-2-メチルプロピオニル]-2-メチルフェノキシ]-2-メチルプロピオン酸エチル

実施例1の(2)同様の手法により表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.20 (d, 3H, $J=7\text{Hz}$), 1.22 (d, 3H, $J=7\text{Hz}$), 1.27 (d, 3H, $J=7\text{Hz}$), 1.63 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.62 (dd, 1H, $J=7\text{Hz}$, 14Hz), 2.99 (dd, 1H, $J=7\text{Hz}$, 14Hz), 3.10 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 4.20 (q, 2H, $J=7\text{Hz}$), 6.58 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 7.30 (dd, 1H, $J=2\text{Hz}$, 8Hz), 7.48 (d, 1H, $J=2\text{Hz}$), 7.73 (dd, 1H, $J=2\text{Hz}$, 8Hz), 7.80 (d, 1H, $J=2\text{Hz}$), 7.85 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$).

(2) 2-[4-[3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]-2-メチルプロピオニル]-2-メチルフェノキシ]-2-メチルプロピオン酸

実施例1の(3)同様の手法により表記化合物を得た。

白色アモルファス

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.16 (d, 3H, $J=7\text{Hz}$), 1.21 (d, 3H, $J=7\text{Hz}$), 1.27 (d, 3H, $J=7\text{Hz}$), 1.65 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.63 (dd, 1H, $J=7\text{Hz}$, 14Hz), 2.97 (dd, 1H, $J=7\text{Hz}$, 14Hz), 3.13 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 6.71 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 7.2

6 (m, 1H), 7.46 (d, 1H, $J=2$ Hz), 7.61 (dd, 1H, $J=2$ Hz, 8 Hz), 7.7–7.9 (m, 2H).

IR (KBr) cm^{-1} : 3456, 3431, 2972, 2933, 2873, 1740, 1674, 1599, 1564, 1498, 1462, 1385, 1257, 1142, 1119.

実施例 24

[4-[3-[4-イソプロピル-2-(4-トリフルオロメチル)フェニル]-5-チアゾリル]プロペノイル]-2-メチルフェノキシ]酢酸

(1) 3-[4-イソプロピル-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)チアゾール-5-イル]-1-(4-メトキシメトキシ-3-メチルフェニル)プロペノン

4-イソプロピル-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)チアゾール-5-カルボアルデヒド (803 mg, 2.68 mmol)、1-(4-メトキシメトキシ-3-メチルフェニル)エタノン (521 mg, 2.68 mmol) およびナトリウムメトキシド (9 mg, 0.13 mmol) を乾燥 MeOH (3 mL) および乾燥 THF (3 mL) の混合溶媒に加え、室温で 14 時間攪拌した。再びナトリウムメトキシド (36 mg, 0.53 mmol) および乾燥 MeOH (3 mL) を加えた後、室温で 26 時間攪拌し、減圧下溶媒を留去した。残渣に酢酸エチル (30 mL) を加え、水 (40 mL) で洗浄後、水層を酢酸エチル (30 mL, 20 mL) で抽出し、有機層を合せ、飽和食塩水 (20 mL) で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=1/9) で精製して、1.04 g (収率 81%) の表記化合物を黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.39 (d, 6H, $J=7$ Hz), 2.33 (s, 3H), 3.43 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 5.30 (s, 2H), 7.14 (d, 1H, $J=8$ Hz), 7.30 (d, 1H, $J=15$ Hz), 7.71 (d, 2H, $J=8$ Hz), 7.8–7.9 (m, 2H), 8.04 (d, 1H, $J=15$ Hz), 8.11 (d, 2H, $J=8$ Hz).

(2) 1-(4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル)-3-[4-イソプロピル-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)チアゾール-5-イル]プロベノン

3-[4-イソプロピル-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)チアゾール-5-イル]-1-(4-メトキシメトキシ-3-メチルフェニル)プロベノン (1.04 g, 純度 99.6%, 2.18 mmol) をイソプロパノール (4 mL) および THF (16 mL) の混合溶媒に溶解し、1 M 塩酸水溶液 (2.6 mL) を加えて室温で 4 時間攪拌後、65°C で 19 時間 30 分攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣をエタノール (6 mL) およびヘキサン (2 mL) の混合溶媒に懸濁後、結晶を濾取した。得られた結晶をエタノール (2 mL) およびヘキサン (2 mL) の混合溶媒、次いでヘキサン (2 mL) で洗浄し、減圧下室温で 30 分乾燥して 908 mg (収率 97%) の表記化合物を黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.39 (d, 6H, $J=7\text{ Hz}$), 2.32 (s, 3H), 3.44 (m, 1H), 6.85 (d, 1H, $J=8\text{ Hz}$), 7.31 (d, 1H, $J=15\text{ Hz}$), 7.71 (d, 2H, $J=8\text{ Hz}$), 7.81 (dd, 1H, $J=2\text{ Hz}$, 8 Hz), 7.81 (bs, 1H), 8.03 (d, 1H, $J=15\text{ Hz}$), 8.11 (d, 2H, $J=8\text{ Hz}$).

(3) [4-[3-[4-イソプロピル-2-(4-トリフルオロメチル)フェニル-5-チアゾリル]プロベノイル]-2-メチルフェノキシ]酢酸エチル

実施例 2 の (1) 同様の手法により表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.31 (t, 3H, $J=7\text{ Hz}$), 1.39 (d, 6H, $J=7\text{ Hz}$), 2.38 (s, 3H), 3.44 (m, 1H), 4.29 (q, 2H, $J=7\text{ Hz}$), 4.74 (s, 2H), 6.77 (d, 1H, $J=8\text{ Hz}$), 7.29 (d, 1H, $J=15\text{ Hz}$), 7.71 (d, 2H, $J=8\text{ Hz}$), 7.86 (dd, 1H, $J=2\text{ Hz}$, 8 Hz), 7.88 (bs, 1H), 8.03 (d, 1H, $J=15\text{ Hz}$), 8.11 (d, 2H, $J=8\text{ Hz}$).

(4) [4-[3-[4-イソプロピル-2-(4-トリフルオロメチル)フェニル-5-チアゾリル]プロベノイル]-2-メチルフェノキシ]酢酸

実施例2の(2)同様の手法により表記化合物を得た。

黄色結晶 mp 203-205°C (dec.)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3=1/20$, 400MHz) δ : 1.39 (d, 6H, $J=7\text{Hz}$), 2.37 (s, 3H), 3.44 (m, 1H), 4.71 (s, 2H), 6.82 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 7.30 (d, 1H, $J=15\text{Hz}$), 7.72 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$), 7.8-7.9 (m, 2H), 8.03 (d, 1H, $J=15\text{Hz}$), 8.11 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$).

IR (KBr) cm^{-1} : 2964, 2870, 1761, 1741, 1601, 1581, 1329, 1269, 1230, 1188, 1171, 1132, 1109, 1168, 823.

実施例25

2-[4-[3-[4-イソプロピル-2-(4-トリフルオロメチル)フェニル-5-チアゾリル]プロベノイル]-2-メチルフェノキシ]-2-メチルプロピオン酸

(1) 2-[4-[3-[4-イソプロピル-2-(4-トリフルオロメチル)フェニル-5-チアゾール]プロベノイル]-2-メチルフェノキシ]-2-メチルプロピオン酸エチル

実施例1の(2)と同様の手法により表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.23 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$), 1.38 (d, 6H, $J=7\text{Hz}$), 1.68 (s, 6H), 2.32 (s, 3H), 3.44 (m, 1H), 4.24 (q, 2H, $J=7\text{Hz}$), 6.68 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 7.29 (d, 1H, $J=15\text{Hz}$), 7.71 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$), 7.78 (dd, 1H, $J=2\text{Hz}$, 8Hz), 7.87 (d, 1H, $J=2\text{Hz}$).

z), 8.02 (d, 1H, J=15Hz), 8.11 (d, 2H, J=8Hz).

(2) 2-[4-[3-[4-イソプロピル-2-(4-トリフルオロメチル)フェニル-5-チアゾール]プロペノイル]-2-メチルフェノキシ]-2-メチルプロピオン酸

実施例1の(3)と同様の手法により表記化合物を得た。

黄色結晶 mp: 187-189°C

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.38 (d, 6H, J=7Hz), 1.72 (s, 6H), 2.33 (s, 3H), 3.46 (m, 1H), 6.82 (d, 1H, J=8Hz), 7.28 (d, 1H, J=15Hz), 7.71 (d, 2H, J=8Hz), 7.82 (dd, 1H, J=2Hz, 8Hz), 7.88 (d, 1H, J=2Hz), 8.04 (d, 1H, J=15Hz), 8.10 (d, 2H, J=8Hz).

IR (KBr) cm⁻¹: 3466, 2972, 1740, 1657, 1655, 1639, 1603, 1500, 1327, 1325, 1273, 1169, 1128, 1068.

実施例26

[4-[3-[4-イソプロピル-2-(4-メトキシフェニル)-5-チアゾリル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ]プロピオン酸

(1) [4-[3-[4-イソプロピル-2-(4-メトキシフェニル)-5-チアゾリル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ]プロピオン酸エチル

実施例1の(2)同様の手法により表記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.29 (t, 3H, J=7Hz), 1.32 (d, 6H, J=7Hz), 2.32 (s, 3H), 3.11 (dq, 1H, J=7Hz, 7Hz), 3.1-3.3 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 4.

2.7 (q, 2H, J=7Hz), 4.70 (s, 2H), 6.71 (d, 1H, J=8Hz), 6.8-7.0 (m, 2H), 7.7-7.9 (m, 4H).

(2) [4-[3-[4-イソプロピル-2-(4-メトキシフェニル)-5-チアゾリル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ]プロピオン酸

実施例1の(3)同様の手法により表記化合物を得た。

淡黄色結晶 mp 170-172°C

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.31 (d, 6H, J=7Hz), 2.32 (3H, s), 3.11 (dq, 1H, J=7Hz, 7Hz), 3.1-3.3 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 4.76 (s, 2H), 6.74 (d, 1H, J=8Hz), 6.91 (d, 2H, J=9Hz), 7.7-7.9 (m, 4H)

IR (KBr) cm⁻¹; 2970, 1726, 1672, 1605, 1517, 1456, 1367, 1304, 1302, 1300, 1282, 1261, 1209, 1176, 1130, 1065, 1034, 1018, 995, 843, 824.

実施例27

[4-[3-[2-(3,5-ジフルオロフェニル)-4-イソプロピルチアゾール-5-イル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ]酢酸

(1) [4-[3-[2-(3,5-ジフルオロフェニル)-4-イソプロピルチアゾール-5-イル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ]酢酸エチル

実施例2の(1)と同様の手法により表記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.28 (t, 3H, J=7Hz), 1.32 (d, 6H, J=7Hz), 2.33 (s, 3H), 3.14 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 4H), 4.27 (q, 2H, J=7Hz), 4.71 (s, 2H), 6.71 (d, 1H, J=8Hz), 6.7-6.9 (m, 1H), 7.4-

7.5 (m, 2H), 7.7-7.8 (m, 2H).

(2) [4-[3-[2-(3,5-ジフルオロフェニル)-4-イソプロピルチアゾール-5-イル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ]酢酸

実施例2の(2)と同様の手法により表記化合物を得た。

淡黄色結晶 mp 125-128°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.31 (d, 6H, $J=7\text{Hz}$), 2.32 (s, 3H), 3.13 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 4H), 4.75 (s, 2H), 6.7-6.8 (m, 2H), 7.4-7.5 (m, 2H), 7.7-7.9 (m, 2H).

IR (KBr) cm^{-1} : 3446, 2970, 2929, 2376, 1749, 1743, 1676, 1620, 1599, 1533, 1504, 1502, 1458, 1439, 1363, 1321, 1271, 1230, 1176, 1136, 1134, 1132, 1072, 1053, 987, 879, 847, 808, 677.

実施例28

2-[4-[3-[2-(3,5-ジフルオロフェニル)-4-イソプロピル-5-チアゾリル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ]-2-メチルプロピオン酸

(1) 2-[4-[3-[2-(3,5-ジフルオロフェニル)-4-イソプロピル-5-チアゾリル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ]-2-メチルプロピオン酸
エチル

実施例1の(2)同様の手法により表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.21 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$), 1.31 (d, 6H, $J=7\text{Hz}$), 1.65 (s, 6H), 2.27 (3H, s), 3.13 (dq, 1H, $J=7\text{Hz}$, 7Hz), 3.2-3.3 (m, 4H), 4.22 (q, 2H, $J=7\text{Hz}$), 6.62 (d, 1H, $J=9\text{Hz}$), 6.79 (dt

, 1H, $J=2\text{ Hz}$, 9 Hz), 7.4–7.5 (m, 2H), 7.69 (dd, 1H, $J=2\text{ Hz}$, 9 Hz), 7.79 (d, 1H, $J=2\text{ Hz}$).

(2) 2-[4-[3-[2-(3,5-ジフルオロフェニル)-4-イソプロピルチアゾール-5-イル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ]-2-メチルプロピオン酸

実施例1の(3)同様の手法により表記化合物を得た。

白色結晶 mp 132–133°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.31 (d, 6H, $J=7\text{ Hz}$), 1.69 (s, 6H), 2.28 (s, 3H), 3.13 (dq, 1H, $J=7\text{ Hz}$, 7 Hz), 3.2–3.3 (m, 4H), 6.77 (d, 1H, $J=9\text{ Hz}$), 6.7–6.8 (m, 1H), 7.4–7.5 (m, 2H), 7.73 (dd, 1H, $J=2\text{ Hz}$, 9 Hz), 7.81 (d, 1H, $J=2\text{ Hz}$).

IR (KBr) cm^{-1} ; 2974, 2927, 1741, 1652, 1620, 1605, 1535, 1506, 1502, 1458, 1363, 1327, 1321, 1284, 1263, 1147, 1122, 1068, 987, 876, 850, 675

実施例29

[4-[3-[4-イソプロピル-2-(2-ナフチル)-5-チアゾリル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ]酢酸

(1) [4-[3-[4-イソプロピル-2-(2-ナフチル)-5-チアゾリル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ]酢酸エチル

実施例2の(1)と同様の手法により表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.28 (3H, t, $J=7\text{ Hz}$), 1.37 (6H, d, $J=7\text{ Hz}$), 2.33 (3H, s), 3.18 (1H, m)

, 3. 2-3. 3 (4H, m), 4. 25 (2H, q, $J=7\text{ Hz}$), 4. 69 (2H, s), 6. 71 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 6. 4-6. 5 (2H, m), 7. 7-7. 9 (5H, m), 8. 04 (1H, dd, $J=2\text{ Hz}$, 8 Hz), 8. 34 (1H, s)

(2) [4-[3-[4-イソプロピル-2-(2-ナフチル)-5-チアゾリル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ]酢酸

実施例2の(2)と同様の手法により表記化合物を得た。

淡黄色結晶 mp 97-100°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1. 37 (6H, d, $J=7\text{ Hz}$), 2. 32 (3H, s), 3. 18 (1H, m), 3. 2-3. 3 (4H, m), 4. 76 (2H, s); 6. 74 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 7. 4-7. 5 (2H, m), 7. 7-7. 9 (5H, m), 8. 03 (1H, dd, $J=2\text{ Hz}$, 8 Hz), 8. 33 (1H, s).

IR (KBr) cm^{-1} : 3845, 3745, 3429, 2962, 2929, 2368, 2345, 1749, 1676, 1601, 1506, 1502, 1362, 1255, 1228, 1132, 1068, 858, 813, 748, 476, 420.

実施例30

2-[4-[3-[4-イソプロピル-2-(2-ナフチル)-5-チアゾリル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ]-2-メチルプロピオン酸

実施例1の(3)同様の手法により表記化合物を得た。

白色結晶 mp 164-166°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1. 36 (d, 6H, $J=7\text{ Hz}$), 1. 68 (s, 6H), 2. 28 (s, 3H), 3. 16 (dq, 1H, $J=7\text{ Hz}$, 7 Hz), 3. 2-3. 4 (m, 4H), 6. 76 (d, 1H, $J=8\text{ Hz}$), 7. 4-7. 5 (m, 2H), 7. 73 (dd, 1H, $J=2\text{ Hz}$, 8 Hz), 7. 8-7.

. 9. (m, 3H), 7. 82 (d, 1H, $J=2\text{ Hz}$), 8. 03 (dd, 1H, $J=2\text{ Hz}$, 9 Hz), 8. 34 (s, 1H).

IR (KBr) cm^{-1} ; 2966, 1741, 1655, 1620, 1605, 1365, 1284, 1263, 1180, 1147, 1146, 808, 750.

実施例 31

[4-[3-[2-(4-ブチルフェニル)-4-イソプロピル-5-チアゾリル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ] 酢酸

(1) [4-[3-[2-(4-ブチルフェニル)-4-イソプロピル-5-チアゾリル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ] 酢酸エチル

実施例 2 の (1) と同様の手法により表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0. 92 (3H, t, $J=7\text{ Hz}$), 1. 29 (3H, t, $J=7\text{ Hz}$), 1. 32 (6H, d, $J=7\text{ Hz}$), 1. 3-1. 4 (2H, m), 1. 5-1. 6 (2H, m), 2. 32 (3H, s), 2. 62 (2H, t, $J=8\text{ Hz}$), 3. 15 (1H, m), 3. 2-3. 3 (4H, m), 4. 26 (2H, q, $J=7\text{ Hz}$), 4. 70 (2H, s), 6. 71 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 7. 19 (2H, d, $J=8\text{ Hz}$), 7. 7-7. 8 (4H, m).

(2) [4-[3-[2-(4-ブチルフェニル)-4-イソプロピル-5-チアゾリル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ] 酢酸

実施例 2 の (2) と同様の手法により表記化合物を得た。

淡黄色アモルファス

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0. 92 (3H, t, $J=7\text{ Hz}$), 1. 31 (6H, d, $J=7\text{ Hz}$), 1. 3-1. 4 (2H, m), 1. 5-1. 7 (2H, m), 2. 31 (3H, s), 2. 62 (2H, t, $J=8\text{ Hz}$), 3. 12 (1H, m), 3. 1-3. 3 (4H, m), 4. 74 (2H, s), 6. 72 (1H

, d, $J=8\text{ Hz}$), 7.19 (2H, d, $J=8\text{ Hz}$), 7.7-7.8 (4H, m).

IR (KBr) cm^{-1} : 3435, 2960, 2929, 2870, 2860, 2368, 1741, 1676, 1601, 1502, 1456, 1414, 1360, 1319, 1275, 1230, 1176, 1138, 1065, 985, 885, 837, 812, 627.

実施例 3 2

2-[4-[3-[2-(4-ブチルフェニル)-4-イソプロピル-5-チアゾリル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ]-2-メチルプロピオン酸

(1) 2-[4-[3-[2-(4-ブチルフェニル)-4-イソプロピル-5-チアゾリル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ]-2-メチルプロピオン酸エチル

実施例 1 の (2) 同様の手法により表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 0.92 (t, 3H, $J=7\text{ Hz}$), 1.21 (t, 3H, $J=7\text{ Hz}$), 1.32 (d, 6H, $J=7\text{ Hz}$), 1.3-1.4 (m, 2H), 1.5-1.7 (m, 2H), 1.65 (s, 6H), 2.26 (s, 3H), 2.62 (t, 2H, $J=8\text{ Hz}$), 3.11 (dq, 1H, $J=7\text{ Hz}$, $J=7\text{ Hz}$), 3.2-3.3 (m, 4H), 4.22 (q, 2H, $J=7\text{ Hz}$), 6.61 (d, 1H, $J=9\text{ Hz}$), 7.19 (d, 2H, $J=8\text{ Hz}$), 7.70 (dd, 1H, $J=2\text{ Hz}$, $J=9\text{ Hz}$), 7.79 (d, 2H, $J=8\text{ Hz}$), 7.79 (d, 1H, $J=2\text{ Hz}$).

(2) 2-[4-[3-[2-(4-ブチルフェニル)-4-イソプロピル-5-チアゾリル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ]-2-メチルプロピオン酸

実施例 1 の (3) 同様の手法により表記化合物を得た。

白色結晶 mp 121-122°C

^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 0.92 (t, 3H, $J=7\text{ Hz}$), 1.31 (d, 6H, $J=7\text{ Hz}$), 1.3-1.4 (m, 2H), 1.5-1.7 (m, 2H), 1.68 (s, 6H), 2.27 (s, 3H), 2.62 (t, 2H, $J=8\text{ Hz}$), 3.11 (dq, 1H, $J=7\text{ Hz}$, 7 Hz), 3.2-3.3 (m, 4H), 6.76 (1d, 1H, $J=9\text{ Hz}$), 7.19 (d, 2H, $J=8\text{ Hz}$), 7.72 (dd, 1H, $J=2\text{ Hz}$, 9 Hz), 7.78 (d, 2H, $J=8\text{ Hz}$), 7.80 (d, 1H, $J=2\text{ Hz}$).

実施例 33

[4-[3-[4-イソプロピル-2-(4-トリフルオロメチル)フェニル-5-チアゾリル]プロピオニル]-2-クロロフェノキシ]酢酸

(1) [4-[3-[4-イソプロピル-2-(4-トリフルオロメチル)フェニル-5-チアゾリル]プロピオニル]-2-クロロフェノキシ]酢酸エチル

実施例 2 の (1) と同様の手法により表記化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.29 (t, 3H, $J=7\text{ Hz}$), 1.34 (d, 6H, $J=7\text{ Hz}$), 3.15 (m, 1H), 3.26 (s, 4H), 4.27 (q, 2H, $J=7\text{ Hz}$), 4.77 (s, 2H), 6.85 (d, 1H, $J=9\text{ Hz}$), 7.64 (d, 2H, $J=8\text{ Hz}$), 7.84 (dd, 1H, $J=2\text{ Hz}$, 9 Hz), 8.00 (d, 2H, $J=8\text{ Hz}$), 8.03 (d, 1H, $J=2\text{ Hz}$)

(2) [4-[3-[4-イソプロピル-2-(4-トリフルオロメチル)フェニル-5-チアゾリル]プロピオニル]-2-クロロフェノキシ]酢酸

実施例 2 の (2) と同様の手法により表記化合物を得た。

白色結晶 mp 149-151°C

^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.34 (d, 6H, $J=7\text{ Hz}$)

, 3.15 (m, 1H), 3.26 (s, 4H), 4.82 (s, 2H), 6.90 (d, 1H, $J=8\text{ Hz}$), 7.64 (d, 2H, $J=8\text{ Hz}$), 7.87 (dd, 1H, $J=2\text{ Hz}$, 8 Hz), 8.00 (d, 2H, $J=8\text{ Hz}$), 8.04 (d, 1H, $J=2\text{ Hz}$).

IR (KBr) cm^{-1} : 1724, 1684, 1616, 1595, 1496, 1406, 1360, 1329, 1281, 1232, 1203, 1157, 1117, 1016, 839, 773.

実施例 34

[4-[3-[2-(4-トリフルオロメチル)フェニル-4-イソプロピル-5-チアゾリル]プロピオニル]-2-クロロフェノキシ]-2-メチルプロピオン酸

(1) [4-[3-[2-(4-トリフルオロメチル)フェニル-4-イソプロピル-5-チアゾリル]プロピオニル]-2-クロロフェノキシ]-2-メチルプロピオン酸
エチル

実施例 1 の (2) 同様の手法により表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.23 (t, 3H, $J=7\text{ Hz}$), 1.33 (d, 6H, $J=7\text{ Hz}$), 1.68 (s, 6H), 3.14 (m, 1H), 3.25 (s, 4H), 4.23 (q, 2H, $J=7\text{ Hz}$), 6.82 (d, 1H, $J=8\text{ Hz}$), 7.64 (d, 2H, $J=8\text{ Hz}$), 7.75 (dd, 1H, $J=2\text{ Hz}$, 8 Hz), 8.00 (d, 2H, $J=8\text{ Hz}$), 8.01 (d, 1H, $J=2\text{ Hz}$).

(2) [4-[3-[2-(4-トリフルオロメチル)フェニル-4-イソプロピル-5-チアゾリル]プロピオニル]-2-クロロフェノキシ]-2-メチルプロピオン酸

実施例 1 の (3) 同様の手法により表記化合物を得た。

淡黄色アモルファス

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.33 (d, 6H, $J=7\text{Hz}$), 1.71 (s, 6H), 3.14 (m, 1H), 3.26 (s, 4H), 7.02 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 7.64 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$), 7.80 (dd, 1H, $J=2\text{Hz}$, 8Hz), 8.00 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$), 8.03 (d, 1H, $J=2\text{Hz}$).

実施例 35

[4-[3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]プロピオニル]-2-クロロフェノキシ]酢酸

(1) [4-[3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]プロピオニル]-2-クロロフェノキシ]酢酸エチル

実施例 2 の (1) と同様の手法により表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.28 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$), 1.30 (d, 6H, $J=7\text{Hz}$), 2.96 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$), 3.17 (m, 1H), 3.33 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$), 4.27 (q, 2H, $J=7\text{Hz}$), 4.76 (s, 2H), 6.83 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 7.30 (dd, 1H, $J=2\text{Hz}$, 8Hz), 7.49 (d, 1H, $J=2\text{Hz}$), 7.8-7.9 (m, 2H), 8.05 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$).

(2) [4-[3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]プロピオニル]-2-クロロフェノキシ]酢酸

実施例 2 の (2) と同様の手法により表記化合物を得た。

白色結晶 mp 134-137°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.31 (d, 6H, $J=7\text{Hz}$), 2.96 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$), 3.19 (m, 1H), 3.30 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$), 4.78 (s, 2H), 6.84 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 7.31

(dd, 1H, J=2Hz, 8Hz), 7.49 (d, 1H, J=2Hz), 7.81 (dd, 1H, J=2Hz, 8Hz), 7.84 (d, 1H, J=8Hz), 8.03 (d, 1H, J=2Hz).

IR (KBr) cm^{-1} ; 3437, 1720, 1687, 1593, 1562, 1497, 1458, 1406, 1221, 1203, 1088, 1038, 833, 808, 744, 692.

実施例 36

2-[4-[3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]プロピオニル]-2-クロロフェノキシ]-2-メチルプロピオン酸

(1) 2-[4-[3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]プロピオニル]-2-クロロフェノキシ]-2-メチルプロピオン酸
エチル

実施例 1 の (2) 同様の手法により表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.23 (t, 3H, J=7Hz), 1.30 (d, 6H, J=7Hz), 1.67 (s, 6H), 2.95 (t, 2H, J=7Hz), 3.17 (m, 1H), 3.31 (t, 2H, J=7Hz), 4.23 (q, 2H, J=7Hz), 6.80 (d, 1H, J=9Hz), 7.30 (dd, 1H, J=2Hz, 9Hz), 7.49 (d, 1H, J=2Hz), 7.77 (dd, 1H, J=2Hz, 9Hz), 7.88 (d, 1H, J=9Hz), 8.03 (d, 1H, J=2Hz)

(2) 2-[4-[3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]プロピオニル]-2-クロロフェノキシ]-2-メチルプロピオン酸

実施例 1 の (2) 同様の手法により表記化合物を得た。

白色結晶 mp 76-79°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.30 (d, 6H, $J=7\text{Hz}$), 1.68 (s, 6H), 2.95 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$), 3.19 (m, 1H), 3.29 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$), 6.97 (d, 1H, $J=9\text{Hz}$), 7.29 (dd, 1H, $J=2\text{Hz}$, 9Hz), 7.48 (d, 1H, $J=2\text{Hz}$), 7.72 (dd, 1H, $J=2\text{Hz}$, 8Hz), 7.84 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 8.02 (d, 1H, $J=2\text{Hz}$).

IR (KBr) cm^{-1} ; 2968, 1720, 1686, 1593, 1562, 1493, 1460, 1402, 1385, 1306, 1259, 1200, 1180, 1146, 1059, 968, 902, 879, 822, 777, 739, 700, 571.

実施例 37

[4-[3-[5-イソプロピル-2-(4-トリフルオロメチル)フェニル-4-チアゾリル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ]酢酸

(1) [4-[3-[5-イソプロピル-2-(4-トリフルオロメチル)フェニル-4-チアゾリル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ]酢酸エチル

実施例 2 の (1) と同様の手法により表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.29 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$), 1.33 (d, 6H, $J=7\text{Hz}$), 2.31 (s, 3H), 3.14 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$), 3.37 (m, 1H), 3.43 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$), 4.26 (q, 2H, $J=7\text{Hz}$), 4.70 (s, 2H), 6.70 (d, 1H, $J=9\text{Hz}$), 7.63 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$), 7.8-7.9 (m, 2H), 7.95 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$).

(2) [4-[3-[2-(4-トリフルオロメチル)フェニル-5-イソプロピル-4-チアゾリル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ]酢酸

実施例 2 の (1) と同様の手法により表記化合物を得た。

白色結晶 mp 125-132°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.33 (d, 6H, $J=7\text{ Hz}$), 2.30 (s, 3H), 3.14 (t, 2H, $J=7\text{ Hz}$), 3.37 (m, 1H), 3.42 (t, 2H, $J=7\text{ Hz}$), 4.74 (s, 2H), 6.73 (d, 1H, $J=9\text{ Hz}$), 7.63 (d, 2H, $J=8\text{ Hz}$), 7.8-7.9 (m, 2H), 7.94 (d, 2H, $J=8\text{ Hz}$).

IR (KBr) cm^{-1} : 3425, 2964, 1751, 1686, 1603, 1581, 1504, 1433, 1410, 1365, 1329, 1252, 1173, 1132, 1111, 1068, 1018, 989, 841, 815, 675, 611.

実施例 38

2-[4-[3-[5-イソプロピル-2-(4-トリフルオロメチル)フェニル-4-チアゾリル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ]-2-メチルプロピオン酸

(1) [4-[3-[5-イソプロピル-2-(4-トリフルオロメチル)フェニル-4-チアゾリル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ]-2-メチルプロピオン酸
エチル

実施例 1 の (2) 同様の手法により表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.21 (t, 3H, $J=7\text{ Hz}$), 1.33 (d, 6H, $J=7\text{ Hz}$), 1.64 (s, 6H), 2.25 (s, 3H), 3.14 (t, 2H, $J=7\text{ Hz}$), 3.36 (m, 1H), 3.41 (t, 2H, $J=7\text{ Hz}$), 4.21 (q, 2H, $J=7\text{ Hz}$), 6.61 (d, 1H, $J=8\text{ Hz}$), 7.63 (d, 2H, $J=8\text{ Hz}$), 7.74 (dd, 1H, $J=2, 8\text{ Hz}$), 7.81 (bs, 1H), 7.95 (d, 2H, $J=8\text{ Hz}$).

(2) 2-[4-[3-[5-イソプロピル-2-(4-トリフルオロメチル)フェニル

ル-4-チアゾリル] プロピオニル] -2-メチルフェノキシ] -2-メチルプロピオン酸

実施例1の(3)同様の手法により表記化合物を得た。

白色結晶 mp 89-93°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.34 (d, 6H, $J=7\text{Hz}$), 1.67 (s, 6H), 2.25 (s, 3H), 3.14 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$), 3.38 (m, 1H), 3.40 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$), 6.75 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 7.63 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$), 7.72 (dd, 1H, $J=2\text{Hz}$, 8Hz), 7.82 (d, 1H, $J=2\text{Hz}$), 7.93 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$) .

IR (KBr) cm^{-1} ; 2964, 1720, 1678, 1601, 1498, 1458, 1410, 1365, 1325, 1257, 1169, 1135, 1068, 1016, 972, 847, 771, 606.

実施例39

[4-[3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-5-イソプロビル-4-チアゾリル] プロピオニル] -2-メチルフェノキシ] 酢酸

(1) [4-[3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-5-イソプロビル-4-チアゾリル] プロピオニル] -2-メチルフェノキシ] 酢酸

実施例2の(2)と同様の手法により表記化合物を得た。

白色結晶 mp 158-161°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.34 (d, 6H, $J=7\text{Hz}$), 2.29 (s, 3H), 3.15 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$), 3.37 (m, 1H), 3.40 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$), 4.73 (s, 2H), 6.71 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 7.2-7.3 (m, 1H), 7.47 (d, 1H, $J=2\text{Hz}$), 7.7-7.9 (m, 2H), 8.03 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$) .

IR (KBr) cm^{-1} ; 2953, 1740, 1664, 1602, 1583, 1551, 1504, 1475, 1429, 1363, 1317, 1277, 1254, 1244, 1176, 1132, 1103, 1063, 989, 887, 862, 821, 777, 683.

実施例 40

2-[4-[3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-4-チアゾリル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ]-2-メチルプロピオン酸

(1) 2-[4-[3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-4-チアゾリル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ]-2-メチルプロピオン酸エチル

実施例 1 の (2) と同様の手法により表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.21 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$), 1.34 (d, 6H, $J=7\text{Hz}$), 1.62 (s, 6H), 2.25 (s, 3H), 3.14 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$), 3.36 (m, 1H), 3.40 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$), 4.22 (q, 2H, $J=7\text{Hz}$), 6.60 (d, 1H, $J=9\text{Hz}$), 7.27 (dd, 1H, $J=2, 9\text{Hz}$), 7.47 (d, 1H, $J=2\text{Hz}$), 7.73 (dd, 1H, $J=2\text{Hz}, 8\text{Hz}$), 7.81 (bs, 1H), 8.07 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$).

(2) 2-[4-[3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-4-チアゾリル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ]-2-メチルプロピオン酸

実施例 1 の (3) と同様の手法により表記化合物を得た。

白色アモルファス

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.34 (d, 6H, $J=7\text{Hz}$), 1.66 (s, 6H), 2.25 (s, 3H), 3.14 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$)

, 3.38 (m, 1H), 3.39 (t, 2H, $J=7\text{ Hz}$), 6.73 (d, 1H, $J=8\text{ Hz}$), 7.26 (dd, 1H, $J=2\text{ Hz}$, 9 Hz), 7.46 (d, 1H, $J=2\text{ Hz}$), 7.70 (dd, 1H, $J=2\text{ Hz}$, 8 Hz), 7.81 (d, 1H, $J=2\text{ Hz}$), 8.02 (d, 1H, $J=8\text{ Hz}$).

実施例 4 1

[5-[3-[4-イソプロピル-2-(4-トリフロロメチル)フェニル-5-チアゾリル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ]酢酸

(1) [5-[3-[4-イソプロピル-2-(4-トリフロロメチル)フェニル-5-チアゾリル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ]酢酸エチル

実施例 2 の (1) と同様の手法により表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.30 (t, 3H, $J=7\text{ Hz}$), 1.33 (d, 6H, $J=7\text{ Hz}$), 2.35 (s, 3H), 3.14 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 4H), 4.26 (q, 2H, $J=7\text{ Hz}$), 4.71 (s, 2H), 7.24 (d, 1H, $J=7\text{ Hz}$), 7.35 (d, 1H, $J=2\text{ Hz}$), 7.49 (dd, 1H, $J=2\text{ Hz}$, 7 Hz), 7.64 (d, 2H, $J=8\text{ Hz}$), 8.00 (d, 2H, $J=8\text{ Hz}$).

(2) [5-[3-[4-イソプロピル-2-(4-トリフロロメチル)フェニル-5-チアゾリル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ]酢酸

実施例 2 の (2) と同様の手法により表記化合物を得た。

淡黄色結晶 mp 130-133°C

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 1.28 (d, 6H, $J=7\text{ Hz}$), 2.26 (s, 3H), 3.1-3.3 (m, 3H), 3.38 (t, 2H, $J=7\text{ Hz}$), 4.77 (s, 2H), 7.30 (d, 1H, $J=8\text{ Hz}$), 7.35 (s, 1H), 7.55 (d, 1H, $J=8\text{ Hz}$), 7.81 (d, 2H, $J=8\text{ Hz}$)

, 8.05 (d, 2H, $J=8\text{ Hz}$).

IR (KBr) cm^{-1} : 2968, 2931, 2872, 1767, 1741, 1678, 1618, 1616, 1579, 1533, 1506, 1450, 1412, 1362, 1327, 1294, 1242, 1167, 1126, 1124, 1122, 1068, 1016, 978, 874, 847, 777, 609.

実施例 42

2-[5-[3-[4-イソプロピル-2-(4-トリフロロメチル)フェニル-5-チアゾリル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ]-2-メチルプロピオン酸

(1) 2-[5-[3-[4-イソプロピル-2-(4-トリフロロメチルフェニル)-5-チアゾリル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ]-2-メチルプロピオン酸エチル

実施例 1 の (2) 同様の手法により表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.26 (t, 3H, $J=7\text{ Hz}$), 1.33 (d, 6H, $J=7\text{ Hz}$), 1.63 (s, 6H), 2.29 (s, 3H), 3.14 (m, 1H), 3.2-3.4 (m, 4H), 4.26 (q, 2H, $J=7\text{ Hz}$), 7.22 (d, 1H, $J=8\text{ Hz}$), 7.31 (d, 1H, $J=2\text{ Hz}$), 7.47 (dd, 1H, $J=2\text{ Hz}$, 8 Hz), 7.64 (d, 2H, $J=8\text{ Hz}$), 8.00 (d, 2H, $J=8\text{ Hz}$)

(2) 2-[5-[3-[4-イソプロピル-2-(4-トリフロロメチルフェニル)-5-チアゾリル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ]-2-メチルプロピオン酸

実施例 1 の (3) 同様の手法により表記化合物を得た。

白色結晶 mp 124-126°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ : 1.27 (d, 6H, $J=7\text{ Hz}$)

z), 1.54 (s, 6H), 2.22 (s, 3H), 3.1–3.4 (m, 5H), 7.30 (s, 1H), 7.31 (d, 1H, J=8Hz), 7.56 (d, 1H, J=8Hz), 7.81 (d, 2H, J=8Hz), 8.05 (d, 2H, J=8Hz), 13.12 (bs, 1H)

IR (KBr) cm^{-1} : 2972, 1736, 1684, 1618, 1616, 1498, 1452, 1412, 1327, 1259, 1167, 1130, 1068, 1016, 972, 845, 777.

実施例 43

2-[4-[3-[4-イソプロピル-2-(4-トリフロロメチル)フェニル-5-チアゾリル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ]プロピオン酸

(1) 2-[4-[3-[4-イソプロピル-2-(4-トリフロロメチル)フェニル-5-チアゾリル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ]プロピオン酸エチル

実施例3の中間体3-[2-(4-トリフルオロメチル)フェニル-4-イソプロピル-5-チアサゾリル]-1-(3-メチル-4-ヒドロキシフェニル)プロパン-1-オン(433mg, 1.00mmol)、炭酸カリウム(166mg, 1.20mmol)をアセトン(10mL)に懸濁させた後、2-ブロモプロピオン酸エチル(216mg, 1.20mmol)を氷冷下で加えた。室温で20時間攪拌した後、反応溶液を氷冷水にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水(20mL)および飽和食塩水(20mL)で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=5/1)で精製し上記の表記化合物を無色油状物(534mg)として得た。(定量的収率)

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.24 (t, 3H, J=7Hz), 1.33 (d, 6H, J=7Hz), 1.66 (d, 3H, J=7Hz), 2.31 (s, 3H), 3.15 (dq, 1H, J=7Hz, 7Hz), 3.2–3.3 (m, 4H), 4.20 (q, 2H, J=7Hz), 4.82 (q, 1H, J=7Hz), 6.68 (d, 1H, J=8Hz), 7.64 (d, 2H, J=8Hz), 7.76 (d

d, 1H, $J=2\text{ Hz}$, 8 Hz), 7.80 (d, 1H, $J=2\text{ Hz}$), 8.00 (d, 2H, $J=8\text{ Hz}$).

(2) 2-[4-[3-[4-イソプロピル-2-(4-トリフロロメチル)フェニル-5-チアゾリル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ]プロピオン酸

実施例2の(2)と同様の手法により表記化合物を得た。

白色結晶 mp 120-123°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.33 (d, 6H, $J=7\text{ Hz}$), 1.70 (d, 3H, $J=7\text{ Hz}$), 2.31 (s, 3H), 3.15 (dq, 1H, $J=7\text{ Hz}$, 7 Hz), 3.2-3.3 (m, 4H), 4.88 (q, 1H, $J=7\text{ Hz}$), 6.73 (d, 1H, $J=9\text{ Hz}$), 7.63 (d, 2H, $J=8\text{ Hz}$), 7.77 (dd, 1H, $J=2$, 9 Hz), 7.80 (d, 1H, $J=2\text{ Hz}$), 7.99 (d, 2H, $J=8\text{ Hz}$).

IR (KBr) cm^{-1} : 2950, 1740, 1670, 1600, 1500, 1450, 1320, 1300, 1275, 1250, 1190, 1160, 1130, 1060, 845.

実施例44

4-[3-[4-メチル-2-(4-トリフロロメチル)フェニル-5-チアゾリル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ]酢酸

(1) [4-[3-[4-メチル-2-(4-トリフロロメチル)フェニル-5-チアゾリル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ]酢酸エチル

実施例2の(1)と同様の手法により表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.29 (t, 3H, $J=7\text{ Hz}$), 2.31 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.2-3.3 (m, 4H), 4.26 (q, 2H, $J=7\text{ Hz}$), 4.70 (s, 2H), 6.71 (d, 1H, $J=8$

Hz), 7.64 (d, 2H, J=8 Hz), 7.76 (dd, 1H, J=2 Hz, 8 Hz), 7.80 (d, 1H, J=2 Hz), 7.97 (d, 2H, J=8 Hz).

(2) [4-[3-[4-メチル-2-(4-トリフロロメチル)フェニル-5-チアゾリル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ]酢酸

実施例2の(1)と同様の手法により表記化合物を得た。

白色結晶 mp 194-195°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.32 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.2-3.3 (m, 4H), 4.75 (s, 2H), 6.74 (d, 1H, J=8 Hz), 7.64 (d, 2H, J=8 Hz), 7.7-7.9 (m, 2H), 7.96 (d, 2H, J=8 Hz).

IR (KBr) cm^{-1} : 3500, 2900, 1780, 1730, 1680, 1610, 1500, 1410, 1370, 1330, 1240, 1180, 1080, 850.

実施例45

2-[4-[3-[4-ヘキシル-2-(4-トリフルオロメチル)フェニル-5-チアゾリル]-1-プロベニル]-2-メチルフェノキシ]-2-メチルプロピオン酸

(1) 2-[4-[3-[4-ヘキシル-2-(4-トリフルオロメチル)フェニル-5-チアゾリル]-1-プロベニル]-2-メチルフェノキシ]-2-メチルプロピオン酸エチル

実施例1の(2)と同様の手法により表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 0.88 (t, 3H, J=7 Hz), 1.25 (t, 3H, J=7 Hz), 1.3-1.5 (m, 6H), 1.58 (s, 6H), 1.7-1.8 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.74 (t, 2H, J=7 Hz), 3.65 (d, 2H, J=6 Hz), 4.24 (q, 2H, J=7 Hz)

), 6.16 (dt, 1H, $J=6\text{ Hz}$, 16 Hz), 6.40 (d, 1H, $J=16\text{ Hz}$), 6.60 (d, 1H, $J=8\text{ Hz}$), 7.04 (dd, 1H, $J=2$, 8 Hz), 7.16 (d, 1H, $J=2\text{ Hz}$), 7.64 (d, 2H, $J=8\text{ Hz}$), 7.99 (d, 2H, $J=8\text{ Hz}$)

(2) 2-[4-[3-[4-ヘキシル-2-(4-トリフルオロメチル)フェニル-5-チアゾリル]-1-プロベニル]-2-メチルフェノキシ]-2-メチルプロピオン酸

実施例1の(3)と同様の手法により表記化合物を得た。

淡褐色粉末 mp $152-155^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 0.88 (t, 3H, $J=7\text{ Hz}$), 1.2-1.5 (m, 6H), 1.61 (s, 6H), 1.7-1.8 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.74 (t, 2H, $J=7\text{ Hz}$), 3.66 (d, 2H, $J=6\text{ Hz}$), 6.20 (dt, 1H, $J=6\text{ Hz}$, 16 Hz), 6.41 (d, 1H, $J=16\text{ Hz}$), 6.78 (d, 1H, $J=8\text{ Hz}$), 7.09 (dd, 1H, $J=2\text{ Hz}$, 8 Hz), 7.19 (d, 1H, $J=2\text{ Hz}$), 7.64 (d, 2H, $J=8\text{ Hz}$), 7.99 (d, 2H, $J=8\text{ Hz}$).

IR (KBr) cm^{-1} : 2920, 1700, 1610, 1500, 1445, 1320, 1250, 1160, 1120, 1060, 900, 840.

実施例46

2-[5-[3-[4-ヘキシル-2-(4-トリフルオロメチル)フェニル-5-チアゾリル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ]-2-メチルプロピオン酸

(1) 2-[5-[3-[4-ヘキシル-2-(4-トリフルオロメチル)フェニル-5-チアゾリル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ]-2-メチルプロピオン酸エチル

実施例 1 の (2) と同様の手法により表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 0.89 (t, 3H, $J=7\text{ Hz}$), 1.26 (t, 3H, $J=7\text{ Hz}$), 1.3–1.4 (m, 6H), 1.54 (s, 6H), 1.7–1.8 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.74 (t, 2H, $J=8\text{ Hz}$), 3.2–3.3 (m, 4H), 4.26 (q, 2H, $J=7\text{ Hz}$), 7.22 (d, 1H, $J=8\text{ Hz}$), 7.31 (d, 2H, $J=8\text{ Hz}$), 7.47 (dd, 1H, $J=2\text{ Hz}$, 8 Hz), 7.64 (d, 1H, $J=2\text{ Hz}$), 7.98 (d, 2H, $J=8\text{ Hz}$).

(2) 2-[5-[3-[4-ヘキシル-2-(4-トリフルオロメチル)フェニル-5-チアゾリル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ]-2-メチルプロピオン酸

実施例 1 の (3) と同様の手法により表記化合物を得た。

黄色油状物

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 0.88 (t, 3H, $J=7\text{ Hz}$), 1.2–1.4 (m, 6H), 1.64 (s, 6H), 1.7–1.8 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.73 (t, 2H, $J=7\text{ Hz}$), 3.2–3.3 (m, 4H), 7.25 (d, 1H, $J=8\text{ Hz}$), 7.43 (s, 1H), 7.50 (d, 1H, $J=8\text{ Hz}$), 7.62 (d, 2H, $J=8\text{ Hz}$), 7.96 (d, 2H, $J=8\text{ Hz}$).

実施例 47

4-[3-[4-エチル-2-(4-トリフルオロメチル)フェニル-5-チアゾリル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ]酢酸

(1) 4-[3-[4-エチル-2-(4-トリフルオロメチル)フェニル-5-チアゾリル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ]酢酸エチル

実施例 2 の (1) と同様の手法により表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.30 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$), 1.32 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$), 2.33 (s, 3H), 2.79 (q, 2H, $J=7\text{Hz}$), 3.2-3.3 (m, 4H), 4.27 (q, 2H, $J=7\text{Hz}$), 4.71 (s, 2H), 6.71 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 7.64 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$), 7.8-7.9 (m, 2H), 7.99 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$).

(2) [4-[3-[4-エチル-2-(4-トリフロロメチル)フェニル-5-チアゾリル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ]酢酸

実施例2の(2)と同様の手法により表記化合物を得た。

白色結晶 mp 165-167°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.31 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$), 2.32 (s, 3H), 2.79 (q, 2H, $J=7\text{Hz}$), 3.2-3.3 (m, 4H), 4.76 (s, 2H), 6.74 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 7.64 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$), 7.80 (dd, 1H, $J=2, 8\text{Hz}$), 7.81 (d, 1H, $J=2\text{Hz}$), 7.97 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$).

IR (KBr) cm^{-1} : 2975, 1760, 1740, 1670, 1610, 1600, 1580, 1500, 1440, 1360, 1320, 1260, 1220, 1160, 1130, 1110, 1960, 840, 820.

実施例48

2-[4-[3-[4-エチル-2-(4-トリフルオロメチル)フェニル-5-チアゾリル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ]-2-メチルプロピオン酸

(1) 2-[4-[3-[4-エチル-2-(4-トリフルオロメチル)フェニル-5-チアゾリル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ]-2-メチルプロピオン酸エチル

実施例1の(2)と同様の手法により表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.21 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$), 1.32 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$), 1.55 (s, 6H), 2.27 (s, 3H), 2.79 (q, 2H, $J=7\text{Hz}$), 3.2-3.3 (m, 4H), 4.22 (q, 2H, $J=7\text{Hz}$), 6.62 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 7.64 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$), 7.69 (dd, 1H, $J=2, 8\text{Hz}$), 7.79 (d, 1H, $J=2\text{Hz}$), 7.99 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$).

(2) 2-[4-[3-[4-エチル-2-(4-トリフルオロメチル)フェニル-5-チアゾリル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ]-2-メチルプロピオン酸

実施例1の(3)と同様の手法により表記化合物を得た。

白色結晶 mp 168-170°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.31 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$), 1.69 (s, 6H), 2.27 (s, 3H), 2.78 (q, 2H, $J=7\text{Hz}$), 3.2-3.3 (m, 4H), 6.75 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 7.63 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$), 7.72 (dd, 1H, $J=2, 8\text{Hz}$), 7.80 (d, 1H, $J=2\text{Hz}$), 7.97 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$).

IR (KBr) cm^{-1} : 2950, 1720, 1680, 1660, 1580, 1540, 1440, 1400, 1360, 1320, 1260, 1160, 1120, 1060, 960, 840, 820.

実施例49

4-[3-[4-イソプロピル-2-(4-メチルフェニル)-5-チアゾリル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ]酢酸

(1) 4-[3-[4-イソプロピル-2-(4-メチルフェニル)-5-チアゾリル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ]酢酸エチル

実施例2の(1)と同様の手法により表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.29 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$)
 , 1.31 (d, 6H, $J=7\text{Hz}$), 2.32 (s, 3H), 2.37 (s, 3H)
 , 3.12 (dq, 1H, $J=7\text{Hz}$, 7Hz), 3.2-3.3 (m, 4H), 4.
 27 (q, 2H, $J=7\text{Hz}$), 4.70 (s, 2H), 6.71 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$)
 , 7.19 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$), 7.7-7.8 (m, 4H).

(2) [4-[3-[4-イソプロピル-2-(4-メチルフェニル)-5-チアゾリ
 ル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ]酢酸

実施例2の(2)と同様の手法により表記化合物を得た。

白色結晶 mp 188-190°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.32 (d, 6H, $J=7\text{Hz}$)
 , 2.32 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 3.12 (dq, 1H, $J=7\text{Hz}$
 , 7Hz), 3.2-3.3 (m, 4H), 4.75 (s, 2H), 6.73 (d, 1
 H, $J=8\text{Hz}$), 7.18 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$), 7.7-7.8 (m, 4H)

IR (KBr) cm^{-1} : 2950, 1720, 1670, 1600, 1580, 15
 00, 1440, 1360, 1310, 1280, 1210, 1180, 1120, 1
 060, 820.

実施例50

2-[4-[3-[4-イソプロピル-2-(4-メチルフェニル)-5-チアゾリ
 ル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ]-2-メチルプロピオン酸

(1) 2-[4-[3-[4-イソプロピル-2-(4-メチルフェニル)-5-チア
 ゾリル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ]-2-メチルプロピオン酸エチル

実施例1の(2)と同様の手法により表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.21 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$)

, 1. 32 (d, 6H, J=7Hz), 1. 65 (s, 6H), 2. 26 (s, 3H), 2. 37 (s, 3H), 3. 11 (dq, 1H, J=7Hz, 7Hz), 3. 2-3. 3 (m, 4H), 4. 22 (q, 2H, J=7Hz), 6. 61 (d, 1H, J=8Hz), 7. 19 (d, 2H, J=8Hz), 7. 69 (dd, 1H, J=2, 8Hz), 7. 7-7. 8 (m, 3H).

(2) 2-[4-[3-[4-イソプロピル-2-(4-メチルフェニル)-5-チアゾリル]プロピオニル]-2-メチルフェノキシ]-2-メチルプロピオン酸

実施例1の(3)と同様の手法により表記化合物を得た。

黄色アモルファス

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1. 31 (d, 6H, J=7Hz), 1. 67 (s, 6H), 2. 27 (s, 3H), 2. 36 (s, 3H), 3. 11 (dq, 1H, J=7Hz, 7Hz), 3. 2-3. 3 (m, 4H), 6. 72 (d, 1H, J=8Hz), 7. 18 (d, 2H, J=8Hz), 7. 70 (d, 1H, J=8Hz), 7. 72 (d, 2H, J=8Hz), 7. 79 (s, 1H).

実施例51

(薬理実験1)

I. 測定方法

(1) PPAR α 、 γ 、 δ 活性化能の測定

試験化合物[実施例1~8及び既知のPPAR δ アゴニストのL-165041 (Berger, J. 他, (1999) J. Biol. Chem., 274: 6718-6725)]のPPAR α 、 γ 及び δ 活性化能を以下のように測定した。

1) 材料

アフリカミドリザル腎線維芽細胞 (CV-1細胞) は、東北大学加齢医学研究所 医用細胞資源センターより入手した。すべての試験化合物は、ジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、最終DMSO濃度0. 1%で試験に用いた。

2) プラスミド

受容体発現プラスミド (GAL4-hPPAR α LBD、GAL4-hPPAR γ LBD、GAL4-hPPAR δ LBD)、レポータープラスミド (UASx4-TK-LUC)、 β -ガラクトシダーゼ発現プラスミド (β GAL) はKliwer, S. A. 他, ((1992) Nature, 358: 771-774) と同様のものを使用した。

3) トランスフェクション

CV-1細胞を1ウェル当たり 2×10^5 個の細胞濃度で、24ウェル培養プレートに播き、24時間、4%胎児ウシ血清 (FCS) 添加OPTI-MEM I Reduced Serum Medium (Life Technologies) 500 μ l/wellで培養した。その後、血清無添加のOPTI-MEMで細胞を洗い、DNA含有溶液〔1ウェル (250 μ l 添加溶液) 当たり、以下の成分を含有するもの; 0.03 μ gのGAL4-hPPAR δ LBD, 0.25 μ gのUASx4-TK-LUC, 0.35 μ gの β GAL、2 μ lのリポフェクション試薬DMRIE-C (Life Technologies)、これらをOPTI-MEMに溶解し、室温で30分間静置したもの〕を添加して、37°Cで5時間培養した。

4) 試験化合物添加による細胞処理

DNA含有溶液を除き、試験化合物 (終濃度: 10^{-7} Mあるいは 10^{-6} Mになるように100%DMSOに溶解したもの) を含む4%FCS-OPTI-MEM 500 μ lに新たに交換してさらに40時間、37°Cで培養した。

5) レポーター遺伝子発現レベルの測定

培地を除き、PBSで2回洗った後、凍結融解を1回行い、1ウェル当たり、ルシフェラーゼ活性測定用可溶性緩衝液 (25mM Tris-PO₄ (pH 7.8), 15%v/v Glycerol, 2%CHAPS, 1%Lecithin, 1%BSA, 4mM EGTA (pH 8.0), 8mM MgCl₂, 1mM DTT) 100 μ lを添加して、室温で10分間放置した。そのうちの20 μ lを96ウェル測定用プレートに分取して、ルシフェラーゼ基質溶液100 μ l (ピッカジーン; ニッポンジーン社製) を添加し、MLR-100型マイクロミノリーダー (コロナ電気社製) を用いて、1秒間の発光量 (ルシフェラーゼ活性) を求めた。ルシフェラーゼ遺伝子の添加と

同時に加えておいた β GALの細胞内導入による活性発現量を測定し、化合物添加によるルシフェラーゼ活性の変動を導入遺伝子のトランスフェクション効率で補正した。 β -ガラクトシダーゼ活性の測定方法は、 $50\mu\text{l}$ の可溶化試料を別な96ウェルプレートに分取し、ONPG (2-ニトロフェニル- β -D-ガラクトピラノシド) 溶液 $100\mu\text{l}$ を添加して、室温で5分間インキュベートした。反応停止液 (1M炭酸ナトリウム溶液) $50\mu\text{l}$ を加え、 414nm の吸光度を測定した。溶媒として用いたDMSO (0.1%濃度) のみで処理した細胞のルシフェラーゼ活性値 (コントロール値) を0%に、対照薬 (PPAR α : 10^{-4}M WY-165041, PPAR γ : 10^{-5}M Rosiglitazone、PPAR δ 10^{-4}M L-165041) で処理した細胞のルシフェラーゼ活性値を100%として、相対的なPPAR活性化能を算出した。

II. 試験結果

試験結果を表8に示す。

【表 8】

	α	γ	δ
実施例 1	7 6	1 0	8 4
実施例 2	0	2	6 1
実施例 3	0	5	1 0 1
実施例 4	1 1	1 2	8 6
実施例 5	1	6	7 5
実施例 6	0	6	7 3
実施例 7	0	3	6 1
実施例 8	0	4	4 8
GW-2 4 3 3	6 4	7	5 2
GW-5 0 1 5 1 6	0	1	9 0

PPAR活性化能：対照薬を100%としたときの相対値

PPAR α 、 γ 、 δ 活性化能の測定は試験化合物濃度が 10^{-7} Mの値、但し実施例1のみ試験化合物濃度が 10^{-6} Mの値

対照薬

α : WY-14643 10^{-4} M

γ : Rosiglitazone 10^{-5} M

δ : L-165041 10^{-4} M

表8から明らかなように、実施例化合物はL-165041と比べ、同等又はそれ以上の強力なPPAR δ の活性化能を有することが明らかになった。

実施例 5 2

(薬理実験 2)

実施例 9～50の化合物に関し、実施例 5 1と同様な方法でPPAR α 、 γ 、 δ 活性

化能を測定し、その結果を表 9 に示す。

【表 9】

試験化合物	α	γ	δ
実施例 9	(0)	(4)	(84)
実施例 10	0	1	67
実施例 11	0	1	56
実施例 12	75	31	45
実施例 13	63	17	62
実施例 14	0	0	42
実施例 15	(NT)	(NT)	(58)
実施例 16	62	3	57
実施例 17	NT	NT	(90)
実施例 18	0	1	70
実施例 19	0	2	86
実施例 20	NT	NT	(72)
実施例 21	NT	NT	(62)
実施例 22	0	0	52
実施例 23	NT	NT	(93)
実施例 24	0	0	75
実施例 25	NT	NT	61
実施例 26	NT	NT	18
実施例 27	NT	NT	37
実施例 28	0	NT	21
実施例 29	NT	NT	27
実施例 30	(85)	(47)	(76)
実施例 31	NT	NT	51
実施例 32	1	NT	14

実施例 33	0	1	44
実施例 34	5	3	66
実施例 35	(0)	(1)	(71)
実施例 36	(14)	(5)	(92)
実施例 37	NT	NT	(71)
実施例 38	(3)	(9)	(69)
実施例 39	NT	NT	(65)
実施例 40	(22)	(3)	(72)
実施例 41	(5)	(60)	NT
実施例 42	(68)	(55)	NT
実施例 43	3	5	42
実施例 44	(0)	(0)	(38)
実施例 45	90	20	49
実施例 46	(78)	(69)	(46)
実施例 47	0	0	57
実施例 48	(84)	(13)	(51)
実施例 49	0	2	56
実施例 50	104	50	30

PPAR活性化能：対照薬を100%としたときの相対値

PPAR α 、 γ 、 δ 活性化能の測定は試験化合物濃度が 10^{-7} M の値、

但し数字に () が付されている化合物（例えば、実施例 44 他）の試験化合物濃度は 10^{-6} M の値。

NT又は (NT) は未試験を表す。

対照薬

α : WY-14643 10^{-4} M

γ : Rosiglitazone 10^{-5} M

δ : L-165041 10^{-4} M

表9から実施例9～50記載の化合物が優れたPPAR δ 活性化能を有することが明らかになった。また、表8及び表9から一般式(I)で表される化合物で、R²がメチル基である実施例44の化合物は、R²がエチル基(実施例47他)、イソプロピル基(実施例3他)、ヘキシル基(実施例11他)の化合物に比べPPAR δ 活性化能が弱いことが明らかになった。従って、R²のアルキル基の炭素数は2以上が好ましい。

実施例53

(薬理実験3)

HDLコレステロール増加作用の測定

(試験方法)

HDLコレステロール増加作用を遺伝的肥満マウスであるdb/dbマウスを用いて検討した。db/dbマウス(10週齢)を血清中HDLコレステロール量を基準に群分けし、1%メチルセルロース溶液に懸濁した本発明化合物(後期の各実施例により合成した化合物)及びGW-501516を1日2回、1週間経口投与した。コントロール(薬物非投与群)には1%メチルセルロース溶液を同じく経口投与した。最終投与16時間後に採血し、血清中HDLコレステロール量を測定した。測定はコレトリコンボ(株式会社ヘレナ研究所)を用いたアガロース電気泳動法で求めたアポ蛋白コレステロール比率を、ピュアオートTCHO(第一化学薬品)を用いた酵素法により、自動分析装置(7060E型、株式会社日立製作所製)にて求めた総コレステロール量に代入して計算した。

(結果)

各化合物投与群の血清中HDLコレステロール量を求め、その値のコントロールに対する割合(パーセント)を計算しその結果を表10に示す。

【表 10】

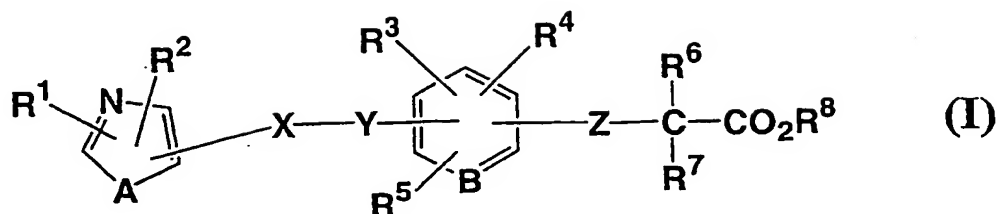
試験化合物	投与量 (mg/kg/b.i.d.)	HDLコレステロール増加率 (コントロールに対する%)
実施例 4	10	176
実施例 10	10	134
GW-501516	10	149

表 10 より本発明化合物は、コントロールに比較して有意に HDL コレステロール量が増加し、優れた HDL コレステロール増加作用を有することが明らかとなった。

従って、本発明化合物は優れた HDL コレステロール増加作用を有し、脂質改善剤として有用である。

請 求 の 範 囲

1. 次の一般式 (I)、



(式中、 R^1 は置換基として炭素数1～8のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、炭素数1～8のアルコキシ基、ハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルコキシ基、炭素数2～8のアルケニル基、炭素数2～8のアルキニル基、ハロゲン原子、炭素数2～7のアシル基、ベンゾイル基、水酸基、ニトロ基、アミノ基、フェニル基若しくはビリジル基から選ばれる基又は原子を有していても良いフェニル基、ナフチル基、ビリジル基、チエニル基、フリル基、キノリル基若しくはベンゾチエニル基を表し、 R^2 は炭素数1～8のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、炭素数2～8のアルケニル基、炭素数2～8のアルキニル基、3～7員環のシクロアルキル基若しくは3～7員環のシクロアルキル基で置換された炭素数1～8のアルキル基、又は置換基として炭素数1～8のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、炭素数1～8のアルコキシ基、ハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルコキシ基、炭素数2～8のアルケニル基、炭素数2～8のアルキニル基、ハロゲン原子、炭素数2～7のアシル基、ベンゾイル基、水酸基、ニトロ基、アミノ基、フェニル基若しくはビリジル基から選ばれる基又は原子を有していても良いフェニル基、ナフチル基若しくはビリジル基で置換された炭素数1～6個のアルキル基を表し、Aは酸素原子、硫黄原子、又は NR^9 を表し、ここで R^9 は水素原子又は炭素数1～8のアルキル基を表し、Xは置換基として炭素数1～8のアルキル基、炭素数1～8のアルコキシ基又は水酸基から選ばれる基を有していても良く、そし

て2重結合を含んでも良い炭素数1～8のアルキレン鎖を表し、YはC(=O)、C(=N-OR^{1 0})、CH(OR^{1 1})、CH=CH、C≡C又はC(=CH₂)を表し、ここでR^{1 0}、R^{1 1}は水素原子又は炭素数1～8のアルキル基を表し、R³、R⁴及びR⁵は水素原子、炭素数1～8のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、炭素数1～8のアルコキシ基、ハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルコキシ基、炭素数2～8のアルケニル基、炭素数2～8のアルキニル基、ハロゲン原子、炭素数2～7のアシル基、ベンゾイル基、水酸基、ニトロ基、アミノ基、フェニル基又はピリジル基を表し、BはCH又は窒素原子を表し、Zは酸素原子又は硫黄原子を表し、R⁶及びR⁷は水素原子、炭素数1～8のアルキル基又はハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基を表し、そしてR⁸は水素原子又は炭素数1～8のアルキル基を表す。但し、R³、R⁴及びR⁵の少なくとも一つは水素原子ではない。)

で表される化合物又はその塩。

2. R¹が置換基として炭素数1～8のアルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、炭素数1～8のアルコキシ基、1～3個のハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルコキシ基、炭素数2～8のアルケニル基、炭素数2～8のアルキニル基、ハロゲン原子、炭素数2～7のアシル基、ベンゾイル基、水酸基、ニトロ基、アミノ基、フェニル基若しくはピリジル基から選ばれる基又は原子を有していても良いフェニル基である請求の範囲第1項記載の化合物又はその塩。

3. R²が炭素数2～8のアルキル基である請求の範囲第1項若しくは2項記載の化合物又はその塩。

4. R¹の置換位置が2位である請求の範囲第1～3項の何れかの項に記載の化合物又はその塩。

5. Aが酸素原子若しくは硫黄原子である請求の範囲第1～4項の何れかの項に記載の化合物又はその塩。

6. Xが炭素数1～8のアルキレン鎖である請求の範囲第1～5項の何れかの項に記載の化合物又はその塩。

7. YがC(=O)である請求の範囲第1～6項の何れかの項に記載の化合物又はその塩。

8. R^3 , R^4 及び R^5 が水素原子、炭素数 1～8 のアルキル基若しくはハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルキル基である請求の範囲第 1～7 項の何れかの項に記載の化合物又はその塩。

9. B が CH である請求の範囲第 1～8 項の何れかの項に記載の化合物又はその塩。

10. Z が酸素原子である請求の範囲第 1～9 項の何れかの項に記載の化合物又はその塩。

11. R^6 及び R^7 が水素原子又は炭素数 1～4 のアルキル基である請求の範囲第 1～10 項の何れかの項に記載の化合物又はその塩。

12. R^8 が水素原子である請求の範囲第 1～11 項の何れかの項に記載の化合物又はその塩。

13. R^1 が置換基として炭素数 1～8 のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルキル基、炭素数 1～8 のアルコキシ基、ハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルコキシ基、炭素数 2～8 のアルケニル基、炭素数 2～8 のアルキニル基、ハロゲン原子、炭素数 2～7 のアシル基、ベンゾイル基、水酸基、ニトロ基、アミノ基、フェニル基若しくはピリジル基から選ばれる基又は原子を有していても良いフェニル基又はナフチル基で、 R^2 が炭素数 2～8 のアルキル基で、A が酸素原子又は硫黄原子で、X が置換基として炭素数 1～8 のアルキル基を有していても良く、そして 2 重結合を含んでいても良い炭素数 1～8 のアルキレン鎖で、Y が C (=O)、CH=CH 又は C (=CH₂) で、 R^3 、 R^4 及び R^5 が水素原子、炭素数 1～8 のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルキル基、炭素数 1～8 のアルコキシ基、ハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルコキシ基、炭素数 2～8 のアルケニル基、炭素数 2～8 のアルキニル基、ハロゲン原子、炭素数 2～7 のアシル基、ベンゾイル基、水酸基、ニトロ基、アミノ基、フェニル基又はピリジル基で、B が CH で、Z が酸素原子又は硫黄原子で、 R^6 及び R^7 が水素原子又は炭素数 1～8 のアルキル基で、そして R^8 が水素原子又は炭素数 1～8 のアルキル基である請求の範囲第 1 項記載の化合物又はその塩。

14. X が炭素数 1～8 のアルキレン鎖である請求の範囲第 13 項記載の化合物又はその塩。

15. R^1 の置換位置が 2 位である請求の範囲第 13 項又は 14 項記載の化合物又はそ

の塩。

16. R^8 が水素原子である請求の範囲第13～15項の何れかの項に記載の化合物又はその塩。

17. R^3 、 R^4 及び R^5 のうち、水素原子以外の置換基が $-Z-CR^6R^7CO_2R^8$ に対しオルト位に置換している請求の範囲第13～16項の何れかの項に記載の化合物又はその塩。

18. 請求の範囲第1～17項の何れかの項に記載の化合物又はその塩を有効成分として含有するペルオキシソーム増殖剤応答性受容体 δ の活性化剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/07897

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl ⁷ C07D263/32, 277/24, 277/26, 233/54, A61K31/421, 31/426, A61P3/04, 3/06, 3/10, 5/14, 9/00, 9/10, 19/10, 21/04, 25/28, 31/00, 35/00, 43/00 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl ⁷ C07D263/32, 277/24, 277/26, 233/54, A61K31/421, 31/426, A61P3/04, 3/06, 3/10, 5/14, 9/00, 9/10, 19/10, 21/04, 25/28, 31/00, 35/00, 43/00 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 02/50048 A1 (Glaxo Group Ltd.), 27 June, 2002 (27.06.02), Full text (Family: none)	1-18
P, X	WO 02/14291 A1 (Nippon Chemiphar Co., Ltd.), 21 February, 2002 (21.02.02), Full text & AU 2001-77723 B	1-18
X	WO 01/00603 A1 (Glaxo Group Ltd.), 04 January, 2001 (04.01.01), Full text & EP 1189895 A1 & AU 2000-58171 B	1-18
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 04 September, 2002 (04.09.02)		Date of mailing of the international search report 17 September, 2002 (17.09.02)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/07897

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/16120 A1 (Eli Lilly and Co.), 08 March, 2001 (08.03.01), Full text & EP 1206457 A1 & US 6417212 B1	1-18
X	WO 01/40207 A1 (Glaxo Group Ltd.), 07 June, 2001 (07.06.01), Full text & AU 2001-20030 B	1-18
A	EP 558062 A2 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 01 September, 1993 (01.09.93), & JP 6-56744 A & US 5378716 A & US 5536736 A & US 5703099 A & US 5935985 A	1-18

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP02/07897

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D263/32, 277/24, 277/26, 233/54, A61K31/421, 31/426, A61P3/04, 3/06, 3/10, 5/14, 9/00, 9/10, 19/10, 21/04, 25/28, 31/00, 35/00, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D263/32, 277/24, 277/26, 233/54, A61K31/421, 31/426, A61P3/04, 3/06, 3/10, 5/14, 9/00, 9/10, 19/10, 21/04, 25/28, 31/00, 35/00, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P, X	WO 02/50048 A1 (GLAXO GROUP LIMITED) 2002.06.27, 全文 (ファミリーなし)	1-18
P, X	WO 02/14291 A1 (日本ケミファ株式会社) 2002.02.21, 全文 & AU 2001-77723 B	1-18

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

04.09.02

国際調査報告の発送日

17.09.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

伊藤 幸司

4C

9450

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 01/00603 A1 (GLAXO GROUP LI MITED) 2001.01.04, 全文 & EP 1189895 A1 & AU 2000-58171 B	1-18
X	WO 01/16120 A1 (ELI LILLY AND COMPANY) 2001.03.08, 全文 & EP 1206457 A1 & US 6417212 B1	1-18
X	WO 01/40207 A1 (GLAXO GROUP LI MITED) 2001.06.07, 全文 & AU 2001-20030 B	1-18
A	EP 558062 A2 (ONO PHARMACEUTIC AL CO., LTD.) 1993.09.01 & JP 6-56744 A & US 5378716 A & US 5536736 A & US 5703099 A & US 5935985 A	1-18